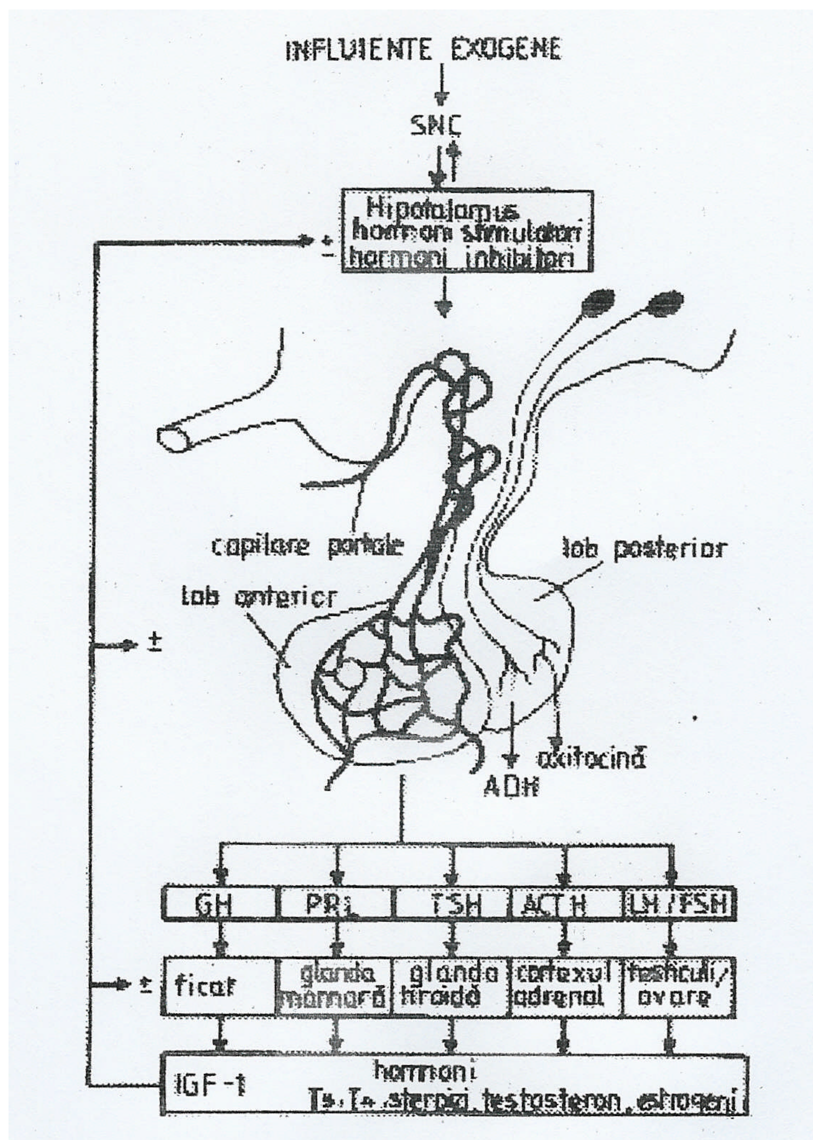
DR. MICHAELA TIMAR

ENDOCRINOLOGIE CLINICA



2004

DR. TIMAR MICHAELA

ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ

Ediţia I – a

Au colaborat:

DR. DORINA GĂLUŞCĂ
DR. NICOLAE TIMAR

2004

CIP
ISBN

CUPRINS

LISTA DE ABREVIERI

AA-aminoacizi
ACTH-hormon adrenocorticotrop
ADN-acid deoxiribonucleic
ATP-adenozin trifosfat
AVM-acid vanil mandelic
AVP-arginin-vasopresina
cADN-acid deoxiribonuclei ciclic
cAMP-adenozin monofosfat ciclic
CPK-creatin fosfokinaza
CRF (CRH)-corticoliberina
17 CS urinari- 17 corticosteroizi urinari
17 OH-CS urinari- 17 hidroxi cetosteroizi urinari
CSR-corticosuprarenală
CT-tomografie computerizată
DIC-diabet insipid central
DI-diabet insipid
DIN-diabet insipid nefrogen
FSH-hormon folicostimulant
GABA-acid gama-amoni-butiric
GH-hormon de creştere
GH-RH-hormonul de eliberare a hormonului de creştere
GMPc-guanozin monofosfat cyclic
GnRH-hormonul de eliberare a gonadotropilor
HCG-hormonul corionic gonadotrop
HLA-human leucocyt antigens
HTA-hipertensiune arterială
Ht-hipotalamus
Hy-hipofiză
IL-1-interleukina 1
IP_3-1,4,5-inozitol trifosfat
LCR-lichid cefalo-rahidian

LDH-lacticodehidrogenaza
LH –hormon luteinizant
NF-neurofizină
OXT-ocitocină
PIF-factorul de inhibiţie a prolactinei
PNA-peptidul natriuretic atrial
PRL-prolactina
PTH-parathormon
PVN-nucleul paraventricular
RIA-radioimunodozare
RMN-rezonanţă magnetică nucleară
Rx-radiografie
SNC-sistem nervos central
T_3 –triiodtironina
T_4 –tetraiodtiroxina
TA-tensiune arterială
TBG-tireoglobulina
TRH-factor de eliberare a hormonului tireotrop
TSH-hormonul tireotrop
TU-tumoră
VIP-polipeptidul vasoactiv intestinal

INTRODUCERE

Endocrinologia este ştiinţa care studiază structura şi funcţia sistemului endocrin, biosinteza, acţiunile şi metabolismul hormonilor, statusul lor fiziologic şi patologic.

Anul 1933 marcheaza de fapt anul când s-a înfiinţat pentru prima dată în lume, prima catedră de endocrinologie. Acest fapt a avut loc în ţara noastră, iar primul curs de endocrinologie s-a expus în aula Facultăţii de Medicină din Bucureşti, de către profesorul C.I. Parhon, având ca temă „ Obiectul endocrinologiei, achiziţiile şi perspectivele acestei ştiinţe, metodele de organizare ale învăţământului de endocrinologie.”

Profesorul Parhon, a arătat că endocrinologia este o ştiinţă care se ocupă de studiul morfologic şi chimic al glandelor endocrine, cu patologia, fiziologia şi biochimia acestor organe şi care studiază aplicaţiile terapeutice a produselor de secreţie sau a extractelor lor, fiind o ştiinţă fundamentală a medicinii, iar medicul trebuie să se poată orienta satisfăcător în acest domeniu. Prin urmare aşa cum a prevăzut Parhon, acestă disciplină este obligatorie pentru toate facultăţile de medicină, şi predarea ei are scopul de a prezenta noţiunile de endocrinologie clinică, necesare fiecărui medic practician, pentru a cunoaşte bolile endocrine majore, pentru a le putea diferenţia una faţă de alta.

Termenul provine din grecescul endon-înăuntru, krino-a elimina şi logos-ştiinţă şi a fost creat de Leopold Levy. Prof. V. Rusu în „ Micul dicţionar medical” defineşte acest termen ca „Medicina glandelor cu secreţie internă şi a hormonilor, din punct de vedere fiziologic şi fiziopatologic.”

Sistemul endocrin şi cel nervos asigură transmiterea informaţiilor între celule şi ţesuturi, asigurându-se reglarea funcţiilor organismului şi funcţionarea acestuia ca un tot unitar. Mesagerii informaţiei sistemului endocrin sunt hormonii, substanţe secretate de celula endocrină specializată, ei fiind transportaţi apoi spre alte ţesuturi cărora le reglează funcţiile. Acţiunea hormonilor este mediată de receptori, structuri macromoleculare membranare, citoplasmatice sau genomice, cu care interacţionează specific. Calitatea acestor receptori este în primul rând de a recunoaşte hormonul pentru care au fost creaţi, şi de a traduce informaţia adusă de hormon, în evenimente postreceptor prin care celula ţintă se conformează mesajului.

Sistemul endocrin controlează cele mai importante procese:

- creşterea şi dezvoltarea pre şi postnatală;
- metabolismele intermediare: protidic, glucidic, lipidic, mineral şi hidroeletrolitic;
- comportamentul sexual;
- transformarea malignă şi promovarea creşterii unor tumori.

Aşa cum s-a arătat între sistemul nervos şi endocrin există o strânsă legătură.

Astăzi se cunoaşte capacitatea unor hormoni de a funcţiona ca neuromodulatori sau neurotransmiţători. Spre exemplu: TRH, identificat în hipotalamus, hormon eliberator al TSH-ului s-a dovedit a funcţiona în alte zone ale creierului ca neuromodulator asupra activităţii motorii: tremorului, depresiei psihice şi a excitaţiei. De asemenea şi CRH, gastrina, secretina, VIP, catecolaminele, neurosteroizii, funcţionează atât ca hormoni cât şi ca neurotransmiţători. Psihoneuroendocrinologia, ramură nouă a endocrinologiei, are ca obiect tocmai aceste acţiuni între sistemul nervos şi cel endocrin, o contribuţie remarcabilă având şi savantul român Gr. T. Popa.

Putem afirma că endocrinologia este o ştiinţă exactă prin rolul hormonilor în ajustarea permanentă a mediului intern, hormoni ce sunt supuşi la rândul lor unui complex sistem de control, în care un rol esenţial îl are mecanismul de feed-back, mecanism cibernetic prin care concentraţia sanguină a unui hormon, modulează prin rata secreţiei, eliberare, metabolizare, sistemul de comandă a secreţiei. Alături de reglarea prin feed-back, se află şi bioritmurile endogene, cu rol important în diagnostic şi terapie.

În ceea ce priveşte endocrinologia românească, prof. Ştefan Milcu o împarte în mai multe perioade:

- perioada precursoare 1873 – 1899;
- perioada semiologică şi antomie clinică 1900 – 1918;
- perioada hormonală şi biochimică 1918 – 1945;
- perioada neuro-endocrină 1946 – 1980
- perioada actuală.

Fiecare din aceste perioade se remarcă prin savanţi români cunoscuţi şi pe plan internaţional. Astfel, între anii 1880-1889, Ghe. Marinescu a studiat în serviciul lui Pierre Marie, hipofizele extirpate de la acromegali, fiind primul experiment care a extirpat la pisică hipofiza pe cale transsfenoidală. Paulescu la rândul lui a făcut studii ample asupra tiroidei şi suprarenalei, introducând tratamentul cu extracte tiroidiene în mixedem şi suprarenale. Thoma Ionescu (1886 – 1898) publică lucrări cu noi procedee de tratament chirurgical al bolii Basedow. În această perioadă 12 medici români şi-au susţinut la Bucureşti, Paris şi Montpellier teze de doctorat cu subiecte din endocrinologie. În următoarea perioadă 1900-1918 se remarcă numele lui Paulescu, Marinescu, Parhon. Astfel, Paulescu extirpa hipohiza la câine prin abord temporal, procedeu folosit ulterior de Cushing în chirurgia hipofizei. În 1909 C.I. Parhon şi M. Goldstein la Paris, publică primul tratat de endocrinologie „Secreţiile interne", cu motto-ul (împrumutat de la Brown Sequard) „ fiecare organ, fiecare ţesut, fiecare celulă posedă o secreţie internă". Din 1912 se află la Iaşi – Şcoala Parhon de la Socola. În perioada următoare, hormonală şi biochimică se poate aminti Paulescu, cu descoperirea „pancreinei", hormon hipoglicemiant pancreatic, începând aceste lucrări în 1916 şi publicându-le în 1921, şi doar în 1922, după 6 luni apar Banting şi Best cu publicaţia lor. În această perioadă amintim pe C.I.Parhon cu rolul glandelor şi procesul de îmbătrânire, Cîmpeanu cu guşa endemică şi cretinismul în Transilvania, la fel Danielopolu cu carenţa iodată şi guşa

endemică în Moldova; Gr. T. Popa (Rainer) cu descoperirea sistemului port hipotalamo-hipofizar, etc. Tot în această perioadă are loc înființarea primei catedre de endocrinologie din lume în 16 februarie 1934 la Facultatea de Medicină Bucureşti. Perioada neuro-endocrină marcată prin înființarea Institutului de Endocrinologie din Bucureşti 1946 şi a catedrelor de endocrinologie la celelalte facultăți de medicină din țară este susținută de activitatea unor importante echipe de specialişti: Şt. M. Milcu, Marcela Pitiş, Rodica Dascălu, Barbu Ionescu, Doru Ioanițiu, L. Gozariu, Grațiela Nicolau, etc. În perioada actuală probleme de studiu în endocrinologie constau în: osteoporoză, patologia neuro-endocrină, endocrinologia autoimună, tumori endocrine, etc.

SISTEMUL ENDOCRIN

Endocrinologia studiază funcția unor elemente care au anumite particularități: de a elabora, secreta şi excreta în umorile organismului substanțe chimice cu acțiune locală sau la distanță, substanțe numite etimologic hormoni – substanțe stimulatoare.

Ansamblul format din glande endocrine: hipofiza, tiroida, paratiroide, suprarenale, precum şi de celule endocrine din țesuturi: sistem nervos, tract digestiv, pancreas, rinichi, inimă, etc.,- glande ce secretă hormoni, căile de transport ale hormonilor şi celulele influențate de hormoni alcătuiesc sistemul endocrin.

Aşa cum a arătat C.I.Parhon încă în 1909, secrețiile endocrine controlează fenomenele privind procesele cele mai intime ale nutriției, edificarea şi dezvoltarea organismului şi ne arată în acelaşi timp un foarte important mecanism pe care natura îl pune în acțiune, în coordonarea morfologică şi funcțională a diverselor organe şi țesuturi ale ființelor vii.

GLANDELE ENDOCRINE sunt structuri bine individualizate, având o structură specifică pentru a elabora hormoni. Unele glande endocrine sunt întâmplătoare în organism (ex. placenta), altele dispar cu timpul (ex. timusul). Glandele endocrine sunt produse ale evoluției, care au celule ce elaborează, secretă şi excretă hormoni, intervenind în cele mai importante procese ale organismului: în toate metabolismele, în procesul de creştere şi dezvoltare. Ele sunt organe de elaborare a informației endocrine, iar procesele pe care le reglează se desfăşoară între anumite limite, astfel încât organismul este în stare să se autoregleze. Sistemul informațional este format din celula endocrină şi celula țintă, elemente fundamentale cu acelaşi mecanism genetic la bază. Astfel dacă celula endocrină este producătoare a unei substanțe chimice cu rol de mesager, acel hormon, celula țină conține un receptor specific ce primeşte informația transmisă de hormon şi răspunde printr-un anumit efect.

Funcționarea sistemului endocrin poate fi explicat biocibernetic, fiind un sistem deschis, expus influenței unor multitudini de factori. Aşa cum s-a arătat, celulele endocrine pot fi grupate formând glande endocrine sau pot fi dispersate în diferite organe, cele grupate, diferențiindu-se de glandele exocrine prin absența canalului de scurgere, ele eliberând hormonii direct în circuitul sanguin sau limfatic care îi transportă la celulele organismului, asupra cărora această secreție îşi exercită acțiunea. Mai mult, pentru unele funcții importante, sunt sisteme ce funcționează paralel, având acțiune fiziologică asemănătoare, deşi roluri diferite. Ex. în procesul de sexualizare, rolul important îl are gonada, dar şi CSR într-un anumit procent poate suplini gonada intervenind astfel în condiții patologice în procesul de sexualizare a organismului. Prin urmare, factorii care operează într-un sistem, influențează şi sistemul conex în paralel.

Unele glande sunt solitare: hipofiza, tiroida, pancreas, iar altele sunt duble: ovare, testicole, suprarenale sau mai multe: paratiroide. De asemenea,

privind secreția acestor glande, unele secretă un singur hormon ca paratiroidele, altele doi hormoni, ex. tiroida: T_3, T_4, sau pancreasul: insulina, glucagonul, şi sunt glande care secretă mai mulți hormoni: hipofiza: STH, PRL, TSH, ACTH, MSH, FSH şi LH, gonadele, sau corticosuprarenalele. În ceea ce priveşte factorul de reglare a glandelor endocrine el poate fi un metabolit, ex. calciul circulant pentru paratiroide, sau cantitățile de hormoni secretați de ultimul dispozitiv din sistem. (Ex. hormonii tiroidieni pentru tiroidă sunt factorii de feed-back şi nu modificările metabolice sau metaboliții lor).

HORMONUL, este o substanță chimică, produsă de celula endocrină specializată, având rolul de mesager, purtător al informației care va determina răspunsurile a priori programate în celula țintă; celula țintă concentrează şi leagă sensibil hormonul şi care activată de hormon, transmite mesajul la sistemul de reglare celular, producând un efect. Programul răspunsului la hormonul specific, este constituit în celula țintă, printr-un proces genetic de diferențiere. Informația va exista atât timp cât există şi un receptor, care descifreză mesajul, receptorul având rolul de a distinge un semnal particular din multitutdinea semnalelor care ajung la celulă, de a prelucra acest semnal şi a-l transmite pentru a realiza răspuns celular corespunzător. Prin urmare, controlul hormonal al celulelor țintă este dependent nu numai de variațiile concentrației plasmatice ale hormonului ci şi de modificările cantitative şi calitative ale receptorului.

Acțiunea hormonilor mai poate fi, pe lângă acțiunea la distanță pe organele țintă, la care ajung pe cale circulatorie, şi locală pe alte celule decât cele ce i-au produs. Este vorba de acțiunea paracrină, existând o altă variantă a acestui tip de acțiune, cea juxtacrină ce se referă la posibilitatea ca un hormon fixat pe membrana unei celule să acționeze cu receptorul unei celule juxtapozate. Să nu uităm că tot hormonul poate avea şi o acțiune autocrină când acționează pe celula care l-a produs.

Ca structură chimică hormonii pot fi:

- hormoni cu legături peptidice: cuprind peptide, proteine, glicoproteine-STH, PRL, ADH, ACTH, PTH, calcitonina, angiotensina, somatostatina, FSH, LH,TSH, HCG.
- hormoni aminoacizi sau derivați de aminoacizi cu structură simplă: adrenalina, melatonina, hormonii tiroidieni T_3, T_4.
- hormoni steroizi: ce derivă din colesterol: 1,25 dihidroxicolecalciferol, aldosteron, cortizol, testosteron, estradiol, progesteron.

Transportul hormonilor se realizează în sânge fie legați de o proteină specifică, fie liberi, raportul fiind cvasiconstant între cele două forme. Legarea hormonilor circulanți este reversibilă şi reprezintă o formă de depozitare a lor şi un mijloc de reglare a sistemului endocrin. Numai hormonii liberi traversează membrana celulară țintă pentru a fi legați de receptorii specifici. Hormonii peptidici, cum sunt cei hipofizari, hidrosolubili, nu circulă legați. Unii din hormoni se găsesc sub formă de prohormoni (molecule mai mari care se scindează în molecule mai mici – forma activă- la nivel celular). Nivelul plasmatic al hormonilor este rezultatul unor factori multipli: rata secreției,

utilizarea, metabolizarea şi excreţia. Rata de înjumătăţire este diferită, fiind corelată cu metabolizarea, eliminarea sau legarea de proteinele plasmatice. În celula ţintă hormonii sunt transformaţi fie în alte forme active (ex. testosteronul în dihidrotestosteron), sau alţi hormoni sunt convertiţi în hormoni complet diferiţi (androgenii în ţesutul grăsos sunt convertiţi în estrogeni). Metabolizarea hormonilor se realizează predominant la nivel de ficat şi rinichi, iar o altă parte sunt eliminaţi prin urină şi bilă, nemodificaţi.

RECEPTORUL HORMONAL.

Rolul lui este recunoaşterea hormonului specific, pentru care a fost creat, dintr-o multitudine de semnale la care celula este expusă, legarea hormonului la receptor şi activarea seriei de fenomene biochimice prin care semnalul hormonal determină acţiunea lui. Receptorii celulei ţintă trebuie să posede înaltă specificitate pentru recunoaşterea hormonului, şi înaltă afinitate pentru a lega hormonul. Receptorul este format dintr-un situs, un mecanism de cuplare şi un loc executiv. Receptorii hormonali se pot clasifica după solubilitatea hormonilor cu care reacţionează, în:

- receptori pentru hormonii hidrosolubili care nu traversează membrana celulară,
- receptori pentru hormoni liposolubili care traversează membrana celulară.

Hormonii prin intermediul receptorilor specifici, acţionează asupra structurilor ţintă. Receptorii endocrini pot fi:

- membranari – pentru hormonii polipeptidici şi catecolamine
- nucleari – pentru hormonii steroizi şi tiroidieni.

În cazul receptorilor membranari, sub acţiunea hormonilor specifici, prin legarea hormonului de receptor se declanşează o cascadă de mesageri secundari cAMP, cGMP, Ca^{2+}, IP_3 producând acţiuni la nivel intracelular şi mai ales intranuclear. În ceea ce priveşte receptorii nucleari, ei activează partea reglatoare a genelor.

Reglarea receptorilor este importantă în ceea ce priveşte sensibilitatea celulară la hormoni şi este afectată de factori genetici, starea de diferenţiere celulară şi ciclul celular, factori endocrinometabolici, etc. Factorii genetici sunt evidenţi, deoarece proteinele receptoare, ca orice alte proteine sunt sintetizate printr-o programare înscrisă în genom. Aberaţii ale sistemului de codificare determină anomalii severe în geneza receptorului. Hormonii pot produce: creşterea receptorului (numărul locurilor de legare) şi afinităţii determinând hipersensibilizare, sau scăderea receptorului şi afinităţii, determinând hiposensibilizare. Receptorul poate fi modificat prin influenţa unor hormoni, într-un anumit moment critic în viaţa embriofetală, modificare ce persistă şi în perioada postnatală. Relaţiile dintre hormoni, asupra receptorului pot fi de tip: aditiv, antagonic sau permisiv.

REGLAREA SISTEMULUI ENDOCRIN.

Reglarea sistemului endocrin are loc la nivelul sistemului de producere precum şi la nivelul receptorului specific tisular.

A. Reglarea la nivelul de producere se face prin:

- feed-back (retrocontrol);
- bioritmuri;
- influenţă neurogenă.

1. Feed-back-ul poate fi:
   - ***negativ*** în majoritatea cazurilor când nivelul crescut al hormonului din periferie inhibă secreţia centrului superior hormonodependent de comandă (creşterea cotizolului plasmatic inhibă ACTH-ul)
   - ***pozitiv*** când o stimulează, ex.- creşterea FSH şi mai ales LH de către estradiol.

   Feed-backul poate fi (fig. 1):
   a) ***lung***: în cazul adenohipofizei – conexiune inversă între hormonii glandei ţintă şi secreţia hipotalamo-hipofizară.
   b) ***scurt***: conexiune inversă între hormonii adenohipofizei şi neurosecreţia hipofiziotropă hipotalamică.
   c) ***ultrascurt***: conexiune inversă între nivelul sanguin al neurohormonilor hipofiziotropi şi neuronii hipotalamici.

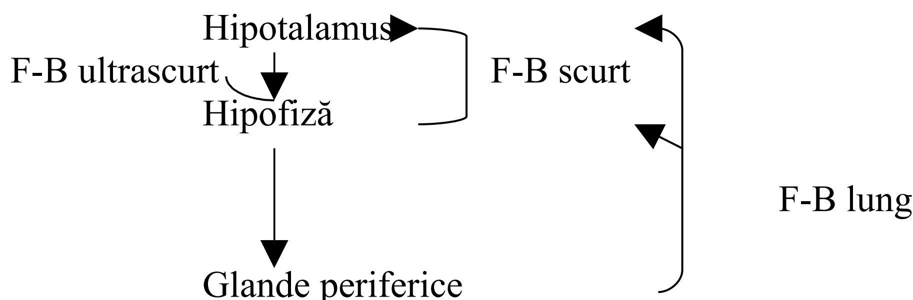


Figura 1. Schema reglării prin feed-back.

2. Bioritmurile hormonale sunt înnăscute, dar suferă o sincronizare sub influenţa factorilor de mediu. Aceste bioritmuri pot fi:
   - ***ultradiene*** - cu periodicitate de minute sau ore, ex.-secreţia pulsatilă a gonadotrofinelor, STH;
   - ***circadiene*** - cu periodicitate de 24 ore, ex.-secreţia cortizolică;
   - ***circatrigintane*** – se repetă la aproximativ 30 zile, ex.- ovulaţia;
   - ***circumanuale*** – se repetă la intervale de 1 an.

   Coordonarea ritmurilor endocrine endogene este făcută de hipotalamus prin nucleul suprachiasmatic. Factori externi se suprapun şi sincronizează aceste ritmuri în funcţie de ciclul lumină/întuneric, de alimentaţie, iar la om şi de factorii sociali. Glanda pineală conectată prin căi nervoase cu nucleul suprachiasmatic, are rol coordonator al ritmurilor circadiene şi sezoniere.

3. <u>Reglarea neurogenă</u> este asigurată de traductori neuro-endocrini: hipotalamus, medulosuprarenală, pineală, pancreas. Se asigură o reglare în cascadă, centrii superiori de control folosind cantități mult mai mici de hormoni decât cele ce reprezintă răspunsul specific al glandelor țintă. Numai factorul nervos poate asigura caracterul anticipativ al secreției endocrine; controlul nervos în condiții de stress domină controlul prin feed-back.

B. Reglarea la nivel tisular se face prin modificarea sensibilității receptorilor în sens negativ (reductiv) sau pozitiv (amplificat). Se vorbeşte de „ down regulation" şi respectiv „ up regulation".

Există şi mecanisme de reglare intrareceptor: proteina G din unii receptori membranari are o formă de Gs stimulatorie şi Gi inhibitoare.

Reglarea postreceptor este în relație cu activitatea proteinkinazelor şi fosforilarea proteică. Alte mecanisme de reglare, includ legarea de proteine de transport şi în acest fel, variația fracțiilor libere, active ale hormonilor, precum şi dereglarea acestora au posibilitatea de a modifica parțial concentrația hormonilor. Stările patologice de hiperfuncție sau hipofuncție, de exces sau deficit hormonal trebuie înțelese ca un dezechilibru al sistemului endocrin la nivelul uneia sau mai multor verigi ale acestuia.(fig.2)

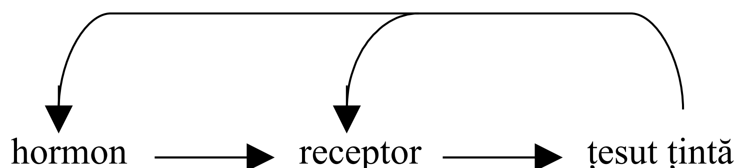


Figura 2. Schema reglării în endocrinologie.

HIPOTALAMUSUL.

Hipotalamusul a fost descris încă din antichitate de către Galen, iar apoi în anul 1877 de către Forel August. Noțiunea de hipotalamus a fost introdusă mai târziu în 1893 de Wilhelm His. În anul 1930 Gr.T.Popa şi U. Fielding au descris sistemul portvascular-hipotalomo-hipofizar, impulsionând cercetările care au fundamentat neuroendocrinologia. G.W. Harris a realizat izolarea primelor peptide hipotalamice, iar în 1957 Guillemin descoperă neurohormonii.

Hipotalamusul este parte din diencefal, cu dimensiuni de 1 cm în toate direcțiile, fiind plasat înapoia chiasmei optice, înaintea corpilor mamilari, superior – podeaua şi pereții ventricolului III, inferior tuber cinereum; la nivelul lui situându-se chemoreceptori, termoreceptori şi osmoreceptori, precum şi centrii de control ai funcțiilor organismului, centrii vegetativi, respiratori, digestivi, circulatori, precum şi centrii care eliberează releasing factorii pentru adenohipofiză. La nivelul lui au loc multiple funcții: termoreglare, diureză, aport hidric, senzația de sete, senzația de foame şi sațietate, reglarea aportului alimentar, a funcției sexuale (pe cale nervoasă şi endocrină), reglarea unor stări emoționale (frică, furie, calm), controlul parțial al somnului şi al trezirii, precum şi rol în procesul de învățare, memorizare şi motivație.

Hipotalamusul este un traductor neuroendocrin de tip I, la nivelul căruia informația de tip nervos, codificată electric (potențial de acțiune) este transformată în informație de tip endocrin, codificată prin intermediul neurohormonilor şi neuromodulatorilor sintetizați şi eliberați de centrii neuronali ai hipotalamusului. Putem spune că hipotalamusul reprezintă „placa turnantă" dintre sistemul nevos şi endocrin.

La nivelul hipotalamusului, funcțional se descrie:

1. Sistemul secretor magnocelular – care sintetizează şi eliberează neurohormonii:
   - nucleul paraventricular – oxitocina,
   - nucleul supraoptic – argininvasopresina.
2. Sistemul neurosecretor parvicelular – în aria hipofiziotropă:
   - nucleul paraventricular: GRH, TRH, AVP, CRH;
   - nucleul arcuat: GnRH, GAP (gonadoliberine associated peptide – fragment de prohormon ce conține molecula de GnRH; i s-a atribuit rol de PIF), dopamina;
   - nucleu preoptic medial: GnRH, GAP;
   - nucleul periventricular: SMS (somatostatina)
3. Sistemul neurosecretor difuz – care eliberează:
   - neuromodulatori: opiode endogene, enkefaline, endorfine, dinorfine;
   - releasing şi inhibiting hormoni;
   - hormoni de tip intestinal, angiotensina, DSIP (delta sleep inducing peptid).

4. Ependimosecreția tanicitelor – a căror produşi de secreție sunt în studiu.

Hipotalamusul are o legătură indestructibilă cu hipofiza. Hipotalamusul influențează eliberarea hormonilor hipofizari pe cale neuronală, direct prin tractul hipotalamo-hipofizar în hipofiza posterioară şi pe cale vasculară prin sistemul porthipotalamo-hipofizar în hipofiza anterioară. Prin legăturile eferente simpatice, hipotalamusul influențează activitatea medulosuprarenalei şi a pancreasului endocrin.

Neuronul are capacitatea de a sintetiza şi elibera substanțe biologic active, care vor acționa pe un receptor specific. Această proprietate a neuronului se defineşte ca neurosecreție. Produsele de neurosecreția sunt de trei tipuri:

1. neurohormoni produşi de neuroni peptidergici,
2. neurotransmițători produşi de neuronii aminergici,
3. neuromodulatori produşi neurocrini de tipul cibernínelor.

Dintre procesele de neurosecreție, numai sinteza neurotransmițătorilor este prezentă la toți neuronii. De asemenea, aceeaşi substanță chimică poate juca trei roluri: de neuromodulator, neurotransmițător sau neurohormon, dar în condiții fiziologice îndeplineşte numai una din aceste funcții.

NEUROHORMONII

Neurohormonii sunt substanțe cu rol endocrin, produşi de celula nervoasă, care au toate caracteristicile morfologice şi funcționale ale neuronilor şi care în plus mai prezintă calitatea de a sintetiza substanțe pe care le eliberează direct în circulația sanguină prin joncțiuni asinaptice neuro-hemale, pentru a acționa la distanță pe receptori tisulari specifici. Organele la nivelul cărora neurohormonii trec din axoni în vasele sanguine se numesc organe neuro-hemale. (ex. eminența mediană a hipotalamusului şi lobul posterior al hipofizei).

Chimic, ca structură, neurohormonii hipotalamici sunt peptide sau amine (dopamina, norepinefrina), biosinteza lor având loc în pericarion şi este codificată genetic în acid dezoxiribonucleic (ADN). În cazul neurohormonilor peptidici, la început are loc sinteza prohormonului, (în reticulul endoplasmatic şi veziculele aparatului Golgi) fiind apoi clivat enzimatic, până la molecula de neurohormon, proces ce are loc în veziculele de depozit, în timp ce aceştia sunt transportați printr-un flux axoplasmatic centrifug către terminațiile axonale dilatate unde sunt depozitați. Printr-un proces de exocitoză, declanşat de un stimul nervos se face eliberarea în circulație, iar membrana veziculei exocitate va fi reutilizată.

Rolurile fiziologice principale ale neurohormonilor sunt: controlul secreției glandelor endocrine şi în procesele adaptative de importanță vitală pentru organism: adaptarea cardiovasculară şi metabolică la stress, este dirijată de catecolamine; echilibrul hidric este asigurat de vasopresină; oxitocina reglează expulzia fătului, etc. Receptorii tisulari ai neurohormonilor sunt localizați pe membrana celulară, iar activitatea lor determină eliberarea unui mesager intracelular de ordinul II, care pentru unii neurohormoni , cum sunt vasopresina şi norepinefrina sunt calciul şi AMPc. Reglarea acțiunii

neurohormonilor depinde de conexiunile nervoase ale neuronului neurosecretor, dar şi de controlul umoral prin: factorii fizico-chimici (ex. Presiunea osmotică, glicemie) sau prin hormonii care închid feed-backul negativ pe neuronii secretori, neuronii receptori conectați cu primii, celule receptoare din țesuturile periferice.

Caracteristicile controlului neuroendocrin prin neurohormoni sunt:

1. caracter generalizat – transport prin circulația sanguină;
2. rapid – eliberarea de către influx nervos;
3. anticipativ – datorită legăturii cu sistemul nervos central şi activitatea nervoasă superioară.

Hormonii hipotalamici se clasifică în:

I. hipofiziotropi – ei controlează activitatea adenohipofizei, unde ajung pe calea sistemului porthipotalamo-hipofizar; ei putând fi: liberine (activatori) sau inhibine (inhibitori).

II. neurohipofizari – sintetizați în nucleul supraoptic şi paraventricular, fiind depozitați pe calea tractului hipotalamo-hipofizar în neurohipofiză.

I. ***Neurohormonii hipofiziotropi***.

A. **Liberine** – releasing – hormoni eliberatori sunt:
   1. TRH – thyreotropin releasing hormon, tireoliberina – tripeptid, stimulează TSH, dar şi secreția de prolactină şi gonadotropi.
   2. GnRH sau LH-RH – gonadotropin releasing hormon, gonadoliberina, luteinizing hormon releasing hormon – decapeptid, stimulează secreția de FSH şi LH.
   3. CRH – corticotropin releasing hormon, corticoliberina – polipeptid cu 41 aminoacizi, stimulează ACTH şi hormonul lipotrop, b LPH.
   4. GHRH sau GRH – growth hormon releasin hormon, somatoliberina – polipeptid cu 44 aminoacizi stimulează STH (GH).

B. **Statinele** – inhibine, inhibiting – hormoni inhibitori sunt:
   1. GHIH – growth hormon inhibiting hormon, somatostatina – peptid cu 14 aminoacizi, inhibă secreția de STH, precum şi cea a TSH.
   2. PIF sau PIH – prolactin inhibiting factor sau hormon, dopamina – inhibă secreția de PRL, dar şi de TSH.

II. ***Neurohormonii neurohipofizari***.

1. ADH (AVP) – arginin-vasopresina, hormonul antidiuretic – polipeptid secretat în nucleul supraoptic cu 9 aminoacizi, are acțiune antidiuretică, favorizând reabsorbția facultativă a apei în partea distală a nefronului, intervine în producerea senzației de sete, diminuează secreția digestivă şi sudorală. Intervine în procesul de învățare şi memorizare. În doze mari farmacologice produce vasoconstricția

arteriolară. În doze mai mari are acţiune ocitocică; creşte sensibilitatea zonelor erogene la ambele sexe.

2. OXT (OT) – oxitocina sau ocitocina – tot un polipeptid cu 9 aminoacizi, este secretată la nivelul nucleului paraventricular, dar mai este produsă în gonade, timus, corticosuprarenale. Stimulează musculatura uterină, iniţiază contracţii ale uterului în repaus, crescând inotropismul fibrelor miometrice ale uterului gravid. De asemenea, stimulează ejecţia laptelui prin contracţia celulelor mioepiteliale din pereţii glandulari şi a fibrelor musculare netede din pereţii canalelor galactofore. Are şi un efect slab antidiuretic. În doze farmacologice are efect slab antidiuretic, dar şi efect vasodilatator. Mai are rol în desfăşurarea actului sexual la ambele sexe.

NEUROTRANSMIŢĂTORII.

Neurotransmiţătorii sunt mediatori chimici care transmit informaţia nervoasă la nivelul sinapselor neuronale sau al joncţiunilor pseudosinaptice neurotisulare şi sunt inactivaţi local enzimatic sau prin recaptare în terminaţiile nervoase presinaptice.

Chimic, neurotransmiţătorii sunt în principal cu structură monoaminică: norepinefrina, acetilcolina, doopamina, serotonina. Sunt argumente pentru existenţa unor mediatori chimici cu structură diferită: aminoacizi (glutamina, glicina) acidul gamaaminobutiric; purine (adenozintrifosfatul). Alţii ar fi peptidici: substanţa P, VIP; aceştia mai probabil ar fi neuromodulatori de tip cibernine.

Biosinteza neurotransmiţătorilor are loc atât în pericarion, cât şi în terminaţiile axodendritice. Veziculele cu neurotransmiţători, mai mici decât cele cu neurohormoni, se acumulează în sinaptozomi şi în dilataţii axonale cu rol de varicozităţi secretorii intraaxonale. Etapele sintezei pentru mediatorii chimici catecolaminici, pentru serotonină şi acetilcolină sunt identice pentru neurohormonii respectivi. Aceeaşi substanţă produsă de neuron poate avea două funcţii diferite: de neurotransmiţător dacă este eliberat în sinapsă şi de neurohormon dacă este eliberată în circulaţie. Receptorii neurotransmiţătorilor sunt pe membrana postsinaptică lângă locul lor de eliberare.

Reglarea sintezei şi eliberării neurotransmiţătorilor depind în mod esenţial de influxul nervos, factorii neuronali putând acţiona ca modulatori pe receptorii postsinaptici, dar şi direct pe butonii sinaptici. Caracteristicile controlului nervos prin neurotransmiţători sunt: controlul anatomic localizat la nivelul terminaţiilor nervoase extrem de rapid; anticipativ prin conexiunile nervoase superioare.

După concepţia clasică, neuronul transmite informaţia rapid (milisecunde) prin potenţiale de acţiune de înalt voltaj în direcţie centrifugă: pericarion – axon spre zona receptoare dendrită pericarionică a altui neuron cu ajutorul unui mediator chimic unic, eliberat în cantităţi discrete la toate terminaţiile axonale. Această concepţie a fost completată de neurofiziologia modernă, în prezent ştiindu-se că influxul nervos poate circula şi antidromic, că acelaş neuron poate avea mai mulţi mediatori chimici, la nivelul diferiţilor sinaptozomi, că la nivelul

dendritelor există interconexiuni morfofuncţionale complexe ca şi joncţiuni nesinaptice, electronice, de tip GAP, care permit o modulare a informaţiei nervoase prin procese electrice de voltaj scăzut. Aceste procese se propagă lent pe distanţe scurte şi nu determină potenţiale de acţiune, dar modulează informaţia nervoasă, deoarece sincronizează activitatea unui complex de neuroni şi modifică pragul de acţiune. La acest nivel s-ar exercita rolul modulator local al proceselor neurocrine (paracrin) al ciberninelor.

NEUROMODULATORII.

Neurocrinia ciberninelor este capacitatea neuronilor de a produce neuropeptide care acţionează local, pe celulele nervoase vecine, fără a fi eliberate în sinapse şi fără a trece în circulaţie. Deci, ciberninele sunt peptide cu rol modulator local al informaţiei nervoase şi au fost indentificate în zona hipotamusului şi extrahipotalamică din SNC.

Structura chimică a ciberninelor:

1. opioide: care includ metioninencefalina, leucinencefalina;
2. familia proopiomelanocortina (POMC): care includ endorfine α MSH, β MSH, ACTH, etc;
3. familia hormonilor gastrointestinali, tot peptidici: colestochinina – pancreozimina, polipeptidul vasoactiv intestinal, gastrina, substanţa P, insulina, glucagonul, glicentina, secretina, somatostatina, tireoliberina;
4. familia varia: angiotesina II şi I, bradichinina, peptidele somnului.

Biosinteza are loc în pericarion. S-au identificat pentru unele molecule precursoare genele: pentru proopiomelanocortină şi pentru prehormonul encefalinei. Eliberarea are loc la nivelul dendritelor, iar în nervii vegetativi periferici are loc şi eliberarea interstiţială la nivelul dilataţiilor varicoase axonale la distanţa de 1-2 μ de nerv. Controlul neurocrin realizat de cibernine are caracteristici paracrine: localizat strict în jurul neuronului secretor, relativ lent, dar păstrează caracterul anticipativ. Nu se cunosc mecanismele reglării şi eliberării neuropeptidelor de tip cibernine.

SINDROAME HIPOTALAMICE

DIABETUL INSIPID (DI)

În 1957 Guillemin descoperă neurohormonii, dar G.W. Harris a realizat izolarea primelor peptide hipotalamice. Diabetul insipid a fost diferenţiat de alte poliurii de Thomas şi Willis în 1574.

Definiţie. Diabetul insipid este un sindrom poliuric-polidipsic, hipotonic, determinat fie de deficitul total sau parţial de ADH, ca urmare a unei leziuni hipotalamo-hipofizare, sau prin lipsa de răspuns a rinichiului la arginin-vasopresină.

Fiziopatologie. Scăderea ADH antrenează poliurie, creşterea concentraţiei lichidelor extracelulare, cu creşterea senzaţiei de sete şi polidipsie.

Patogenia diabetului insipid hipotalamic este dominată de carența absolută sau relativă a hormonului antidiuretic şi are drept rezultat imposibilitatea reabsorbției apei la nivel renal, ceea ce împiedică rinichiul să concentreze urina, determinând un clearence renal al apei libere în permaneneță pozitiv, cu modificări secundare ale diurezei, ale echilibrului hidric, ale senzației de sete şi ale comportamentului.

Patogenia diabetului insipid renal, nefrogen, implică un factor genetic, care determină lipsa de reactivitate a nefronului distal la acțiunea vasopresinei. În diabetul insipid central, hipotalamic, indiferent de factorii etiologici, leziunea este în nucleii supraoptic şi paraventricular, iar această leziune frecvent este dobândită, mai rar ereditară.

Frecvență. După OMS morbiditatea prin DI este de 2/100.000, iar distribuția este uniformă pe categorii de vârstă, cu excepția sugarilor. În studiile mai recent efectuate frecvența DI este sensibil mai mare, menținându-se distribuția uniformă pe grupe de vârstă.

Clasificare. Criteriul etiologic clasifică diabetul insipid în următoarele forme:

1. Diabetul insipid neurogen este determinat de:
   - leziuni hipotalamice şi ale tijei hipofizare ce duc la diabet insipid permanent
   - leziuni sub eminența mediană ce induc diabet insipid tranzitoriu
2. Diabet insipid nefrogen determinat de răspunsul lent al tubilor renali la arginin-vasopresină sau lipsa de răspuns a receptorilor la AVP.
3. Diabet insipid gestațional indus de vasopresinaza placentară care acționează pe molecule levogire distrugând AVP circulantă.

Din punct de vedere etiopatogenic, diabetul insipid central (cranial, hipotalamic) poate fi clasificat în:

A) Diabet insipid *central dobândit*:

- prin leziune: 1. tumorală: primară hipotalamo-hipofizară
  secundară (metastaze): sân, plămân, etc.
  2. traumatică: accidental
  chirurgical
  3. iatrogenă – droguri – litiu.
- prin infecție locală: - meningoencefalite
  - tuberculoză
  - lues, etc.
- Prin infiltrație: - granulomatoasă
  - histiocitoză
  - sarcoidoză
- Prin leziune vasculară – panhipopituitarism postpartum
- Prin atrofie electivă a nucleului supraoptic idiopatic.

B) Diabet insipid *central ereditar*: autosomal dominant sau recesiv

- Familial
- Atrofie electivă congenitală a nucleului supraoptic
- Genetic: sindromul Laurence – Moon – Biedl.

C) Diabet insipid *central idiopatic* (probabil autoimun) cel mai frecvent.

Diabetul insipid nefrogen (renal, periferic) se poate clasifica din punct de vedere etiopatogenic în:

A) Diabet insipid nefrogen dobândit:

- o Afecțiuni renale cronice: pielonefrita, IRC, rinichi polichistici, amiloidoza, drepanocitoza.
- o Tulburări electrolitice: deficit cronic de potasiu, hipercalcemie.
- o Medicamente: litiu, amfotericina, metoxifluran
- o Carențe alimentare: aport proteic scăzut, regim desodat prelungit.

B) Diabet insipid nefrogen ereditar (X – lincat):

- ❑ Familial,
- ❑ Congenital – lipsa de răspuns a adenilat ciclazei la ADH.

Semiologie clincă. Comparativ cu alte maladii, semiologia diabetului insipid pare sumară, sub acelaşi tablou clinic evoluând complexe patogenice diferite. Pentru a putea adopta o atitudine terapeutică individualizată, este necesară cunoaşterea precisă a datelor clinice şi de laborator. Semnele bolii apar brusc şi progresează rapid.

Aspectul bolnavului în faza de boală constitutită se remarcă prin deficitul ponderal evident. Tabloul clinic este marcat de două simptome majore: poliuria şi polidipsia.

Poliuria – simptom caracteristic, izbitor şi dominant. Cantitatea variază între 2-3 l la peste 20 l/ 24 ore.

Poliuria se poate clasifica în: mică 2 – 5 l/ 24 ore
mijlocie 5 – 10 l/ 24 ore
mare peste 10 l/ 24 ore.

Raportul nictemeral, de obicei dispare, micțiunile fiind frecvente atât ziua cât şi noaptea. Micțiunile care apar numai în cazurile când volumul urinii este exagerat 1 – 1,5 l, constituind un indicator al creşterii capacității vezicale.

Setea. Poliuria precede ca ordine de apariție sentația de sete, care devine imperioasă, neîntreruptă, insațiabilă. Intensitatea setei determină polidipsia exagerată.

Polidpsia. Datorită piederilor masive de lichide, a poliuriei şi setei nestăpânite, apare polidipsia, care este direct proporțională cu excreția sau chiar mai crescută. Bolnavul panicat de sete, este în permanență căutare a surselor de apă, ceea ce determină uneori acțiuni necugetate: parcugerea de distanțe mari în vederea procurării apei, până la ingesta oricărui lichid ce-i stă la îndemână (propria urină). De multe ori, anxietatea bolnavului, determină ingesta de apă peste necesitățile determinate de insuficiența de ADH. Surplusul lichidian ingerat ce depăşeste necesarul reechilibrant poartă denumirea de coeficient potofilic.

Tulburări neuro-psihice. Setea şi polidipsia, generează bolnavului cu diabet insipid o permanentă stare de nelinişte, de anxietate. Datorită poliuriei şi fricii de enurezisul nocturn, somnul este întrerupt, ceea ce duce cu timpul la oboseală fizică şi psihică.

Deshidratarea. În cazul în care ingesta de apă nu acoperă pierderea, se ajunge la semne de deshidratare, caracterizată prin uscăciunea tegumentelor şi mucoaselor, scăderea secreţiei nazale, lacrimale şi salivare (ultima agravează setea), constipaţie,prin reducerea secreţiilor digestive. În forme severe de deshidratare apare scăderea ponderală şi agravarea tulburărilor psihice, până la stări confuzionale şi moarte. Deshidratarea este mai frecventă la copii sub 4 ani, bătrâni şi anesteziaţi datorită imposibilităţii sau greutăţii în procurarea apei. De asemenea sarcina agravează boala.

Tabolul clinic descris poate fi completat cu semnele legate de leziunea cauzală, adăugându-se sindromul tumoral hipofizar, de compresiune optochiasmatică, semne de dereglare hipotalamică: cefalee, tulburări de vedere, polifagie, tulburări de termoreglare, tulburări de comportament, sau să se asocieze o altă patologie hipotalamo-hipofizară.

Semiologia de laborator. Cuprinde examene de bază şi examene ce evidenţiază locul şi intensitatea leziunii.

I. Examene de bază:

1. Examenul sumar de urină:
   - urina este diluată, decolorată, albă sau alb-gălbuie, insipidă ca apa,
   - densitatea urinară este scăzută, invers proporţională cu cantitatea eliminată, de obicei se situează în jur de 1000.
   - Osmolaritatea urinii nu depăşeşte osmolaritatea plasmei şi este inferioară a 300 mOsm/l.
   - Produşii de eliminare urinară raportat la urina pe 24 ore sunt în cantitate normală.
2. Clearence-ul apei libere este totdeauna pozitiv. C_{H2O} – este indicatorul cel mai fidel al efectului antidiuretic al vasopresinei. Reprezintă deficitul sau surplusul de apă faţă de Clearence-ul osmolal.

$$C_{H2O} = V - Cosm,$$

V = volumul urinar pe minut,

Cosm = osmolaritatea urinei/osmolaritatea plasmei x V

C_{H2O} este pozitiv la indivizii hidrataţi sau la cei cu diabet insipid şi negativ când se eliberează hormon antidiuretic. (Atenţie! Osmolaritatea se determină pe baza punctului crioscopic cu microosmometre automatizate, iar osmolaritatea unei soluţii este o măsură a numărului total de particule din soluţie şi se raportează la litru de soluţie).

3. Densităţi urinare fracţionate.

II. Examene ce evidenţiază locul şi intensitatea leziunii.

TESTE INDIRECTE

1.Testul deprivării de lichide. (testul setei). – eliberează prin osmoreceptori şi volumreceptori vasopresina. Pacientul este deshidratat până ce pierde 3-5% din

greutatea corporală. Se măsoară la fiecare oră (cât rezistă bolnavul la deshidratare) volumul, densitatea şi osmolaritatea urinară. Normal sau în polidipsia psihogenă apare antidiureza (deoarece există AVP), densitatea urinei peste 1020, oamolaritatea peste 700 mOsm/l, C_{H2O} negativ. În diabetul insipid hipotalamic, urina rămâne mai diluată decât plasma în formele complete.
2. Testul la nicotină. – eliberează direct vasopresina hipotalamică. Pacientul este hidratat până ce debitul urinar depăşeşte 5 ml/min şi este menţinut constant prin aport oral de apă la fiecare 15 minute. Se administrează tartrat de nicotină i.v. (1 mg la nefumători şi 3 mg la fumători) sau se fumează 2-3 ţigări în 5 minute. La individul normal, se eliberează vasopresină şi apare antidiureza în 15-30 minute. În diabetul insipid diureza se menţine crescută, urina având densitate scăzută. În prezenţa rezervelor de ADH, diureza scade la 1/5 şi densitatea creşte, depăşind 1015.
3. Testul încărcării saline (Carter – Robins). – prin osmoreceptori se eliberează vasopresina. Se face pregătirea ca la testul cu nicotină. Se perfuzează soluţie salină 2,5% câte 0,25% ml/min/ kg corp timp de 30-45 minute. La normal, antidiureza apare în cursul perfuziei sau în următoarele 60 minute, diureza scăzând cu 70-80%. În diabetul insipid diureza nu se modifică, densitatea urinară se menţine scăzută.
4. Testul la clorpropamid. În rezerve de arginin vasopresină, testul este pozitiv, cu scăderea C_{H2O}. În diabetul insipid lezional, testul este negativ.
5. Testul la arginin-vasopresină (retrohipofiză sau desmopresină). Evidenţiază răspunsul pozitiv, cu scăderea diurezei şi creşterea densităţii urinare în diabetul insipid hipotalamo-hipofizar şi este negativ în poliuriile de origine tubulară renală.
TESTE DIRECTE

1. Dozarea arginin-vasopresinei prin metoda RIA.

Valori normale: plasmă 1,5 – 6 ng/ml;
urină: 35 – 70 ng / l pe 24 ore.
În diabetul insipid valorile sunt scăzute.

2. Dozarea neurofizinelor – valorile lor variază paralel cu cele ale vasopresinei.

SEMNE RADIOLOGICE.

1. Radiografia gastro-intestinală evidenţiază dilatare gastrică, proporţională cu gradul polidipsiei.
2. Urografie – arată mărimea capacităţii vezicale.
3. Radiografie craniană –profil – relevă modificări în cazul etiologiei tumorale.
4. Radiografie de şa turcică.
5. Computer tomograf.
6. Rezonanţă magnetică nucleară.

SEMNE OFTALMOLOGICE.

1. fund de ochi.
2. câmp vizual.

Diagnosticul pozitiv. Se bazează pe elementele clinice şi semiologia de laborator.

Diagnosticul diferenţial. Se face cu alte poliurii, cu ajutorul testelor dimanice.

1. Diabetul zaharat – poliurie cu densitate urinară mare şi osmolaritate mică datorită prezenţei glucozuriei.
2. Boli renale – IRC, leziuni tubulare distale, nefropatie hipokalemică. În cazul lor poate să apară şi un diabet insipid nefrogen asociat, care poate fi un sindrom clinic cu valoare de semnal al bolii de bază.
3. Hipercalcemia din hiperparatiroidism
4. Polidipsia psihogenă cu poliurie secundară.
5. Tratamentul cu diuretice.

Evoluţia. Evoluţia depinde de cauză. În timpul sarcinii boala se agravează prin apariţia unei activităţi enzimatice serice de tip vasopresinază (vasopresinază – de origine placentară) şi prin mecanisme renale care cresc prostaglandinele renale.

Diabetul insipid este tranzitoriu (zile sau luni) numai în leziuni limitate hipotalamo-hipofizare (ex. posttraumatice şi chirurgicale) sau în forma tranzitorie la gravide.

Complicaţii. Complicaţiile se datoresc deshidratării hipertone şi hipernatremiei care apare mai frecvent la copilul sub 4 ani şi mai ales în diabetul insipid nefrogen. Apar leziuni cerebrale cu întârziere mintală, insuficienţă renală cronică, probabil prin tromboze glomerulare sau decese prin colaps. Polidipsia antrenează la sugar un nanism carenţial, care frecvent persistă. Poliuria determină la copii o dilataţie vezico-uretrală cu semne de uropatie obstructivă. La adulţii care nu beau apă suficient (bătrâni, anesteziaţi) – hipodipsie lezională- apar semne de deshidratare până la colaps şi semne neurologice ale hipernatremiei până la comă, convulsii, decese.

Forme clinice de diabet insipid.

1. Diabet insipid parţial – leziuni incomplete hipotalamice sau la unii heterozigoţi în formele ereditare. Urina este sub 5 l/ 24 ore, densitate urinară aprox. 1014 – 1018, osmolaritatea 700 mOsm / l în proba de deshidratare.
2. Diabet insipid parţial cu hipodipsie şi hipernatremie esenţială- este asociat cu leziuni centrale în vecinătatea hipotalamusului, afectând mecanismul setei şi crescând pragul de stimulare al neuronilor osmoreceptori. Tabloul clinic este dominat de semne neurologice: nelinişte, agitaţie, ataxie, tremurături, evoluând spre comă, crize convulsive şi exitus. Creşterea natremiei peste 160 mEq / l la adult se asociază cu o mortalitate de 75%. Osmolaritatea plasmei este net crescută, iar vasopresina se secretă la un prag osmotic crescut sau oscilează independent de osmolaritatea plasmei. Această formă gravă de diabet insipid parţial este produsă totdeauna de leziuni organice dobândite, pe primul loc ca frecvenţă fiind pinealomul ectopic, disgerminoamele şi craniofaringiomul.

3. Diabetul insipd la copilul sub 4 ani şi sugar – fie forme de diabet hipotalamic, dar mai ales nefrogen ereditar, predispune la complicații. Tipic pentru diabetul insipid nefrogen este debutul la sugarii băieți, cu deshidratare, febră, vărsături, hipernatremie. Repetarea episoadelor duce la întârzieri în creştere, întârzieri mintale.
4. Diabetul insipid la femeia gravidă – în ultimul trimestru de sarcină devine mai grav, datorită vasopresinazei de origine placentară şi creşterea prostaglandinelor renale.
5. Diabet insipid asociat cu insuficiență adenohipofizară este parțial mascat de insuficiența corticosuprarenală şi cea tiroidiană, în care se reține apa din anumite motive. Aparent diabetul insipid „ se vindecă" când se instalează deficitul suprarenal sever şi reapare la introducerea substituției cortizolice. Invers, tratarea diabetului insipid cu hormon antidiuretic fără a corecta hipocorticismul şi hipotiroidia poate duce la intoxicația cu apă.

Tratament. Terapia are ca obiective:

a). Eradicarea factorului etiologic cu caracter:

❁ Profilactic:

- tratarea corectă, la timp şi eficient a infecțiilor cu tropism nervos,
- evitarea traumatismelor cranio-cerebrale,
- tehnici chirurgicale economicoase,
- prevenirea hemoragiilor postpartum,
- limitarea folosirii drogurilor cu acțiune inhibitoare asupra ADH,
- evitarea factorilor frenatori ai secreției de ADH: adrenalina, alcool, frigul, soluțiile hipotone.

❁ Curativ:

- tratarea chirurgicală sau medicamentoasă a factorului etiologic – tumori, infecții, boli de sistem.

b). Substituția deficitului hormonal:

- Substituția exogenă de ADH – în formele fără rezervă, utilizând inductori hormonali,
- Utilizarea de inductori nehormonali ai secreției de ADH (în formele cu rezervă) şi /sau cu substanțe cu efect antipoliuric.

Tratament substitutiv cu inductori nehormonali

Ca inductori nehormonali se pot utiliza următorii produşi:

1. **Hidroclorotiazida** (**Nefrix®**) în doze de 50-100 mg/zi la adult sau 1-2 mg/kilocorp/zi la copil. Trebuie să fie administrat împreună cu clorura de potasiu 1-2 g/24 ore. Mecanismul prin care scade diureza cu aproximativ 50% este neclar, se presupune creşterea secundară a reabsorbției filtratului la nivelul tubului proximal.
2. **Clorpropamida (Diabinese®**) este un derivat de sulfanil uree utilizat în terapia diabetului zaharat tip II. Se utilizează la adult în doză inițială de 250-500 mg/zi, iar doza de întreținere este de 150-200 mg/zi, iar la copil doza utilizată este de 2-6 mg/kilocorp/zi. Efectul apare la 1-2 ore de la administrare şi durează 24-72 ore, iar diureza este redusă în medie cu

50%. Mecanismul de acţiune, este foarte probabil, direct la nivelul rinichiului, prin potenţarea activităţii vasopresinei endogene şi mai puţin prin stimularea sintezei şi secreţiei de ADH la nivel hipotalamic. Fiind un antidiabetic oral, în cursul administrării se poate produce croşet hipoglicemic, ceea ce duce la limitarea administrării lui la copii, la cei cu patologie hipofuncţională hipofizară, în cazul regimurilor hipocalorice şi la cei cu activitate fizică intensă. De asemenea nu se administrează la femeia gravidă, datorită efectului său teratogen.

3. **Carbamazepina** (**Tegretol®, Finlepsin®, Stazepin**) este un medicament cu acţiune antialgică şi anticonvulsivantă. Se utilizează în doze de 200-1000 mg/zi la adult determinând creşterea concentraţiei urinare şi o hidratare eficientă a organismului. La doze maxime are acţiune asemănătoare cu clorpropamida, iar la doze mari poate induce manifestări secundare ca: diplopie, ataxie, anemie.
4. **Clofibrat** (**Atromid-S®, Lipavlon®**) este un produs hipolipemiant, administrat la adult în doze de 1000-1500 mg/zi şi la copil 15-20 mg/kilocorp/zi. Deşi reduce diureza, creşte densitatea şi favorizează hidratarea, efectele sale sunt mai slabe comparativ cu ceilalţi produşi. Acţionează asemănător clorpropamidei. Induce eliberarea vasopresinei din rezerve.

Tratament substitutiv cu inductori hormonali.

În diabetul insipid central total-forma fără rezerve de ADH, se pot administra produşi de substituţie sub formă parenterală prin injectare intramusculară, subcutanată sau intravenoasă, şi prin prizare nazală sub formă de pulbere, picături sau spray. Produşii utilizaţi sunt:

1. **Perindoprilul** inhibitor al formării angiotensinei la nivel renal şi central, fiind un inhibitor al enzimei de conversie acţionează prin efect antidipsinogen central (angiotensina este dipsinogenă).
2. **Pitressin-tanat** este o soluţie uleioasă administrată intramuscular (1ml=5 i.e. vasopresin tanat), cu durata de acţiune între 24 – 72 ore, fiind recomandat a fi utilizat seara pentru ca efectul maxim să se realizeze în timpul somnului. Prin manipularea greoaie, răspunsul diferit în funcţie de subiect, formarea de anticorpi cu deprecierea răspunsului, folosirea acestui preparat este limitată.
3. **Pitressin** este soluţie apoasă de vasopresină care poate fi adminstrat subcutanat, intramuscular sau intravenos, fiind utilizat în formele postoperatorii şi testele diagnostice ale funcţiei antidiuretice. Doza de administrare este de 1ml = 20 i.e vasopesină. Are o durată de acţiune scurtă de 1-2 ore, ceea ce îl face neutilizabil în terapia de lungă durată. Prin efect constrictor asupra muşchiului neted, supradozarea poate induce o serie de efecte secundare: crampe abdominale, vomă, vasoconstricţie cutanată, hipertensiune arterială sau agravarea fenomenelor de ischemie coronariană.

4. **Retrohipofiza** pulbere se administrează prin prizare nazală în doze de 20-100 mg la 4-6 ore. Are efect iritant şi alergizant asupra mucoasei nazale şi induce formarea de anticorpi. Este contraindicată utilizarea la gravide, deoarece conţine şi extract de oxitocină.
5. **Lipressin** – (**Diapid®**) – lysin-8-vasopresina preparat sub formă de spray nazal, 5 ml= 250 i.e. vasopresină prezintă efecte rapide la o singură doză şi are durata de acţiune scurtă: 4-6 ore.
6. **Desmopresin** – desamino-8D-argininvasopresina - este un analog sintetic al vasopresinei, care se prezintă sub mai multe forme: **Adiuretin®**, soluţie apoasă injectabilă pentru administrare subcutanată sau soluţie 1%0 cu admnistrare la nivelul mucoasei nazale, **Minirin®** ce poate fi administrat oral. Doza de administrare este de 10-25 μ g (0,05-0,1 ml) pentru administrarea nazală, iar pentru injectare subcutanat este necesară doza de 2-4μ g. Durata de acţiune este între 12-24 ore. Acest analog sintetic are o acţiune antidiuretică de 100 de ori mai ridicată decât vasopresina, şi nu prezintă acţiune asupra muşchilor netezi. De asemenea nu a fost demonstrată rezistenţă prin producerea de anticorpi. Poate fi utilizat şi la gravide. Prezenţa rinitei alergice şi a infecţiilor respiratorii scad eficacitatea tratamentului la administrarea nazală, necesitând doze mai mari de tratament. Acest analog sintetic este medicamentul de elecţie în tratamentul pacienţilor cu diabet insipid central.

SINDROMUL SECREŢIEI INADECVATE DE ADH (SIADH)

Acest sindrom a fost semnalat de Parhon în 1933 sub denumirea de sindromul hiperhidropexic şi conturat ca entitate de sine stătătoare de Schwartz şi Bartter.

Definiţie. Excesul de ADH endogen sau exogen hipotalamic sau ectopic, duce la intoxicaţia cu apă, hiperhidratarea organismului însoţită de hipernatremie.

Etiopatogenie. SIADH cunoaşte drept cauze:

- Hipersecreţia de ADH de origine hipotalamică generată de procese inflamatorii, tumorale- primare şi secundare, vasculare sau metabolice.
- Hipersecreţia de ADH sau de peptide cu acţiune ADH – lyke ectopic în ţesut neoplazic (ex. neoplasmul bronşic cu celule mici).
- Tumori timice, pancreatice, compresiuni pe vena cavă inferioară, rar droguri ca: clorpropamida, pulbere de retrohipofiză.
- Iatrogen – după tratamentul diabetului insipid cu ADH şi ingestie de apă crescută.

Sindromul se caracterizează prin:

1. retenţie hidrică masivă şi constantă, cu creşterea masei sanguine şi a compartimentelor lichidiene a organismului.
2. pierdere urinară de sare cu hiponatremie severă.

Semiologie clinică. Din punct de vedere clinic sindromul Schwartz – Bartter se caracterizează prin următoarele semne clinice:

- creştere ponderală, edeme,
- astenie fizică marcată,
- anorexie profundă pentru alimente şi lichide,
- greață, vomă, constipație,
- somnolență excesivă, obnubilare, stări confuzionale,
- reflexe osteotendinoase diminuate sau absente, tulburări de tip bulbar sau pseudobulbar, crize convulsive, comă.

Semiologie de laborator.

1. Dozare ADH plasmatic şi urinar – crescut.
2. Examen urină: natriurie crescută,
   Clearence-ul apei libere negativ.
3. Ionograma sanguină: - hiponatremie, hipocloremie, K – normal sau scăzut.
4. Hipoosmolaritate plasmatică.
5. Hematocrit diminuat
6. Proteinemie scăzută.
7. Uree normală sau scăzută.
8. Acid uric scăzut.
9. Apă totală crescută.
10. Teste dinamice: la încărcarea cu apă, clearence-ul apei libere este negativ.
11. Restricția hidrică severă corectează hiperhidratarea.

Diagnosticul pozitiv. SIADH poate fi diagnosticat pe baza elementelor clinice şi de laborator.

Diagnosticul diferențial. Se face cu:

- Hiponatremii: hiponatremia din hipopotasemie, hiponatremia prin depleția de sodiu.
- Pseudo – hiponatremia unde natremia şi osmolaritatea plasmatică sunt normale.
- Polidipsia psihogenă – intoxicația cu apă.

Tratament. Tratamentul SIADH are în vedere:

- cauzele ce determină excesul de ADH,
- efectele determinate de excesul de ADH.

Tratamentul etiologic cuprinde:

- tratamentul chirurgical al tumorilor primare şi secundare,
- tratamentul antiinflamator şi cu antibiotice
- tratamentul tumorilor cu secreție ectopică
- excluderea drogurilor care induc secreție în exces de ADH sau stabilirea corectă a dozelor substitutive necesare în diabetul insipid.

Tratamentul efectelor determinate de excesul de ADH constă în:

- restricție hidrică – 500- 700 ml/ 24 ore- ce duce la un bilanț hidric negativ şi corijează hiperhidratatrea.

- Administrarea de soluții saline hipertonice, necesară în hiponatremiile severe, asociate cu tulburări nervoase majore.
- Utilizarea diureticelor – este utilă pentru declanşarea diurezei. Se foloseşte în doze mici pentru a nu suplimenta rata eliminării sodice, utilizându-se diuretic de tub proximal – Furosemid®.
- Corticoterapia pentru creşterea filtratului glomerular. Se foloseşte 9α-fluorohidrocortizonul (Astonin® sau Florinef®) 50 µg/ 24 ore
- Blocanți ai receptorilor vasopresinei: Carbonat de litiu în doză de 500 – 700 mg/zi (sub controlul litemiei) şi demetilclortetraciclina în doză de 600-1200 mg/ zi.
- Inhibitori ai eliberării de vasopresină : derivați de fenitoin.

ALTE SINDROAME HIPOTALAMICE

PUBERTATEA PRECOCE NEUROGENĂ

Definiție. Se defineşte prin declanşarea funcției hiptalamo-hipofizo-gonadice la o vârstă precoce, înainte de 8 ani la fete şi 9 ani la băieți, fiind prezentă secreția hormonală şi gametogeneza.
Clasificare. Din punct de vedere etiologic pubertatea precoce adevărată se poate clasifica în:

- Secreție pulsatilă de GnRH (prin distrugerea GnIRH)– de tip adult. Se produce o dezvoltare armonioasă, completă, cu gametogeneză. La băieți este incriminată tumora hipotalamică posterioară, de tuber cinereum; iar la fetițe se consideră a avea etiologie idiopatică.
- Fără secreție de GnRH- de tip prepubertar:
  - testotoxicoza,
  - Sdr. Mc.Cune-Albright,
  - hipotiroidie primară.

Etiologie. Ca etiologie este incriminată distrugerea factorului hipotalamic care inhibă până la pubertate la om, declanşarea secreției de GnRH.
Semiologie clinică. Dezvoltarea sexuală este armonioasă şi completă, cu gametogeneză.
Semiologie de laborator. Valori pubertare (crescute) ale:

1. GnRH
2. FSH, LH
3. hormoni gonadici.

Diagnostic diferențial.

- pseudopubertatea precoce,
- pubertatea precoce parțială.

Tratament. Tratamentul are drept obiective:

- îndepărtarea cauzei,
- inhibarea GnRH prin feed-back.

Mijloace de tratament sunt:
- Medroxiprogesteron®,
- depo-Provera® 150 mg/ 15-30 zile,
- Cyproteron acetat® pentru receptorul androgen,
- Agonist GnRH – Buserelin®, Decapeptil®.

AMENOREEA PSIHOGENĂ (DE STRESS, DE EFORT).

Definiție. Lipsa menstruației-amenoree (minin 4 luni) şi a ovulației ca urmare a alterării secreției de GnRH şi secundar de LH.

Etiopatogenie. β-endorfinele cu nivel crescut în efort fizic intens, stress, ce determină alterarea secreției de GnRH.

Semiologie clinică.
- amenoree,
- anovulație,
- regresia caracterelor sexuale secundare,
- frigiditate.

Semiologie de laborator.
1. amenoree prin disfuncție hipotalamo-hipofizară:
   - LH bazal este „normal” dar cu pulsații mai rare;
   - estradiol plasmatic scăzut.
2. amenoree prin insuficiență hipotalamo-hipofizară severă:
   - LH scăzut, cu pulsații diminuate.
   - Estradiol plasmatic scăzut.

Diagnostic diferențial.
- ovar polichistic,
- sarcină fiziologică.

Tratament.
- estro-progestative,
- Clomifen®,
- LH-RH,
- Gonadotropi (HMG+HCG).

ANOREXIE NERVOASĂ

Definiție. Slăbire exagerată prin refuz alimentar voluntar, fiind însoțită de amenoree centrală prin hipoestrogenemie cronică. Are frecvență mai mare la fete tinere, determinată de frica de obezitate.

Etiologie. Ca şi cauze posibile ale anorexiei nervoase se citează:
- conflictul psihosexual,
- conflict între generații.

Semiologie clinică:

- scădere ponderală marcată cu 10-15% față de greutatea inițială determinată de anorexia voluntară.
- tulburări de comportament alimentar: bulimie şi vomă provocată.
- acrocianoză.
- oligodipsie.
- constipație.
- osteoporoză.

Semiologie de laborator.

1. proteine totale scăzute,
2. anemie,
3. T3 scăzut, T4 normal,
4. cortizol plasmatic crescut cu pierderea ritmului circadian,
5. hipercolesterolemie.

Tratament.

- scoaterea bolnavei din mediul familial,
- psihoterapie,
- regim igieno-dietetic echilibrat, (după reluarea greutății menstrele se vor relua spontan),
- reîncadrare socială.

HIPOFIZA (GLANDA PITUITARĂ)

Vesal a descris în 1543 hipofiza. Termenul hipofiză provine din greceşte hypo=sub, physis=creştere, fiind folosit pentru prima dată de către von Soemmering în 1798. În 1887 Minkowschi a publicat un caz de acromegalie cu tumoră hipofizară. Pierre-Marie şi Ghe. Marinescu în 1889 au intiut originea hipofizară a acromegaliei. N. Paulescu în 1903 realizează hipofizectomia transtemporală la câine, iar Cushing utilizează ulterior acest procedeu pentru hipofizectomia la om. Astfel s-a deschis cercetarea în profunzime a funcției hipofizare. În 1926, I.T. Niculescu şi Răileanu au făcut prima descriere a tractului hipotalamo-hipofizar, introducând şi noțiunea de neurohistologie, iar în 1931 acordă microgliei rolul de glandă endocrină. Cercetările care au stat la baza dezvoltării neuroendocrinologiei încep din 1930 când Gr.T. Popa şi U. Fielding au demonstrat existența sistemului portvascular hipofizo-hipotalamic. Simmonds a descris în 1914 primul caz de panhipopituitarism cu caşexie, iar Sheehan a publicat în 1937 primul caz de insuficiență hipofizară postpartum.

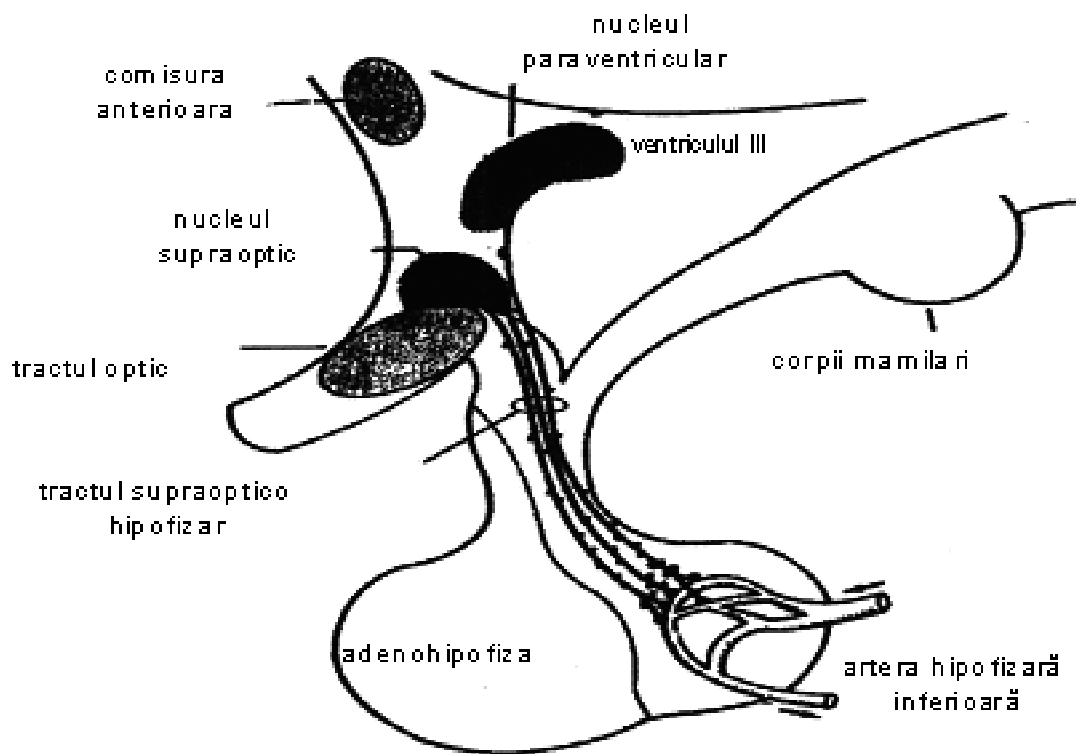


Fig. 1 Reprezentarea schematiă a tractului hipotalamo-neurohipofizare.

Anatomie. Hipofiza este situată median la baza creierului, într-o lojă osoasă numită şaua turcească. Este legată de hipotalamus prin tija hipofizară-proces neural, prin care trece tractul nervos hipotalamo-neuro-hipofizar şi prin sistemul

vascular port, esențial pentru controlul funcției adenohipofizei. În partea superioară, hipofiza este separată de cavitatea craniană prin cortul hipofizar (sau diafragmul) şi este străbătută de tulpina sau tija hipofizară. Hipofiza are aspect de bob de năut şi o greutate de 0,6 – 0,8 gr., diametrele de 0,6/0,8/1,5 cm. La femeia gravidă greutatea hipofizei se dublează. Vascularizația hipofizei se realizează prin artera hipofizară superioară şi inferioară, la nivelul eminenței mediene se capilarizează formând plexul capilar portal primar, iar venele porte dispuse în jurul tijei hipofizare se capilarizează din nou şi formează plexul capilar portal secundar, astfel sângele va fi drenat către sinusul cavernos.

Embriologie. Hipofiza embriologic provine din două zone distincte:

1. adenohipofiza (hipofiza distală) de origine ectodermică, provine din cavitatea orală-orofaringe primitiv, celulele migrând vor forma punga lui Ratke, care prin proliferare formează lobul anterior, iar o pereche de muguri laterali ce se dezvoltă tot din punga lui Ratke, se extinde superior şi îmbracă tija pituitară, formațiune ce devine pars tuberalis.
2. neurohipofiza (hipofiza posterioară) reprezintă expansiunea hipotalamică, fiind expresia invaginării podelei ventricolului III (se discută originea neurală comună a hipotalamusului, hipofizei şi a epifizei).

Hipofiza are următoarele raporturi anatomice:

- superior: lobul frontal, ventriculul III, chiasma optică,
- anterior: fosele nazale, sinusul sfenoidal,
- posterior: lama patrulateră, trunchiul bazilar şi ramurile sale,
- lateral: sinusurile cavernoase, carotida internă, muşchii oculomotori III, IV, VI.

Deci, hipofiza se găseşte: înapoia chiasmei optice, înaintea corpilor mamilari, în centrul poligonului lui Willis, sub formațiunea optică a hipotalamusului. Astfel, expansiunea superioară a hipofizei se însoțeşte de compresiunea chiasmei optice, unde se încrucişează nervii optici, rezultând o simptomatologie specifică: hemianopsii până la cecitate; compresiunea retrochiasmatică este la fel de importantă tumora invadează ventricolul III determinând hipertensiune intracraniană (HIC); expansiunea spre sinusul sfenoidal dă o simptomatologie săracă-oligosimptomatică; dezvoltarea anterioară poate determina exoftalmie; în invaziunile laterale fenomenele sunt severe prin evoluția spre sinusul cavernos şi fosa temporală provocând crize comițiale sau uncinate.

Adenohipofiza secretă 7 hormoni:

A) 4 cu acțiune indirectă, care controlează activitatea unor glande periferice:
- TSH,(hormonul tireotrop)
- ACTH,(hormonul adrenocorticotrop)
- FSH, LH.(hormonii gonadotropi: foliculostimulant şi luteinizant)

B) 3 cu acțiune directă: - STH (GH),(hormonul de creştere sau somatotropul)
- PRL (hormonul lactotrotop, prolactina),
- MSH (hormonul melanotrop).

Histologie. Celulele adenohipofizei sunt de origine:

1. cromofobe
2. cromofile: - acidofile STH
   PRL
   - bazofile TSH
   LH, FSH
   ACTH

Celulele cromofobe sunt lipsite de activitate funcțională secretorie. Se consideră a fi celule tinere din care se formează celulele acidofile sau bazofile, sau ar putea fi celule bătrâne. Prin microscopia electronică nu s-au putut distinge modificări evidente. Se spune că ar fi granulații celulare încărcate, cu diferite dimensiuni, iar după dimensiunile granulațiilor ar corespunde secreția. Prin teoria transdifernțierii se arată că una şi aceeaşi celulă în anumite condiții secretă tropi diferiți.

Această clasificare a celulelor după criteriul tinctorialității nu corespunde întru totul funcției fiecărui tip de celulă şi tinde să fie abandonată. Identificarea corectă se realizează prin metode histoenzimologice, imunohistochimice, folosind anticorpi specifici antihormoni marcați cu fluoresceină (imunofluorescență), şi prin metode electronomicroscopice – după mărimea granulațiilor. În prezent se consideră că adenohipofiza este alcătuită din 6 tipuri de celule:

1. somatotrofe –50%,
2. proopiomelanocortinice (corticotrofe) – 15-20%,
3. lactotrofe – 10-20%,
4. tireotrofe – 10%,
5. gonadotrofe – 10%,
6. foliculostelate, celule „nule”, care numai în condiții speciale, pot sintetiza.

Hormonologie. Hormonii hipofizari sunt înrudiți între ei având structuri chimice asemănătoare (secvențe de aminoacizi identici) şi unele acțiuni asemănătoare, formând familii de hormoni:

Ex.: STH-PRL; TSH-FSH,LH; ACTH-MSH.

Adenohipofiza prin funcția sa secretorie asigură aproape în totalitate statusul morfologic şi funcțional al sistemului endocrin.

HORMONII PEPTIDICI

Hormonul somatotrop sau hormonul de creştere. STH sau GH.

Este un polipetid mare, format din 191 AA cu două punți disufidice S-S între pozițiile 53-65 şi 182-189. În circulație se prezintă sub 3 forme:

- forma monomeră „little” care este forma activă,
- forma dimeră „big”,
- forma foarte mare „big-big”.

STH are specificitate de specie (cel extras de la animale nu este activ la om), iar alături de ACTH, a fost sintetizat artificial. Se secretă la nivelul celulelor somatotrofe.

Concentraţia plasmatică variază cu vârsta:

- la copil 10 ng/ ml,
- la adult 5ng /ml.

Concentraţia este mai mare la 2-4 ore după masă şi la 1-2 ore după somn. Se sugerează două pickuri secretorii între orele 24-2 şi 13-14.

Reglarea secreţiei se face la nivel de hipotalamus, prin factorul de eliberare GRH (somatoliberina sau growth hormon releasing hormon) şi factorul de inhibiţie SRIF (somatoliberina sau somatotropin release inhibiting factor). Secreţia este stimulată sau inhibată de următorii factori.

<u>Factori stimulatori</u>:	<u>Factori inhibitori</u>:
Hipoglicemia	hiperglicemia
Aminoacizi(arginina, glicocol)	creşterea acizi graşi liberi
Scăderea acizilor graşi liberi	exces ponderal
Creşterea ureei	insuficienţa hormonilor tiroidieni
Somnul	corticoizi în doze mari
Stressul fizic şi psihic	medroxiprogesteronul
Efort fizic	
L-DOPA	
Estrogeni	
Glucagon	
Vasopresina	

Acţiunile STH-ului sunt de 2 tipuri:.

1. *Acţiune morfogenetică*, asupra cartilajului de creştere epifizar, dar şi periostal. Are acţiune condrogenetică şi nu osteogenetică. Stimulează sinteza de colagen, activează formarea şi excreţia de hidroxiprolină (metabolit important al ţesutului conjunctiv şi al cartilajului), creşte activitatea fosfatazei alcaline. De asemenea, are o acţiune de creştere pe tegumente, oase, ţesut conjunctiv, muscular, viscere prin creşterea sintezei de acizi ribonucleici, ARN mesageri şi de transfer, a numărului de ribozomi, a aparatului enzimatic, favorizând multiplicarea celulară.

2. *Acţiune metabolică:*

a). Metabolismul proteic: STH are acţiune anabolizantă prin stimularea anabolismului proteic: stimulează transportul de aminoacizi în celulă, sinteza de proteine şi a acizilor nucleici ARN, ADN şi pozitivează balanţa negativă de azot.

b). Asupra metabolismului glucidic are efect hiperglicemiant prin:

- neoglicogeneză pe seama acizilor graşi şi alaninei,

- diminuarea utilizării periferice a glucozei prin inhibarea hexochinazelor şi diminuarea fosforilării,
- are acţiune antiinsulinică periferică prin formarea de complexe insulină-receptor nedisociate.

În concluzie asupra metabolismului hidrocarbonatelor are acţiune bifazică: iniţial creşte utilizarea glucozei şi pe urmă o scade. Deci, are o fază tranzitorie de insuline-like. Acţionează prin intermediul somatomedinelor, ce au acţiune insulinică.

c). Asupra metabolismului lipidic are o acţiune tranzitorie lipogenetică şi apoi efect lipolitic prin excelenţă. Crescând cantitatea de acizi graşi liberi prin intensificarea lipolizei, i se atribuie şi efectul cetogenic în faza de diabet zaharat.

d). Asupra metabolismului fosfocalcic:

- creşte reabsorbţia tubulară de fosfor,
- creşte absorbţia intestinală de calciu şi excreţia sa renală,
- stimulează secreţia de parathormon şi 1 hidroxilării 25-OH-calciferolul

Astfel, fosforul seric este frecvent crescut, iar fosfataza alcalină constant crescută.

S-a constatat că hormonul de creştere acţionează indirect asupra cartilajului de creştere, printr-un „factor de sulfatare” de origine hepatică. Perfecţionarea tehnicii au descoperit mai mulţi factori denumiţi somatomedine, care se găsesc în plasmă legate de proteine cu masă moleculară 60.000-200.000. S-au identificat: SM-A_1, SM-A_2, SM „C”. S-au mai izolat şi somatomedine cu acţiune similară insulinică – insulin gros factor IGF_1 şi IGF_2.

Biosinteza somatomedinelor depinde de STH, dar este stimulată de insulină şi prolactină. Se sintetizează la nivel hepatic şi activează metabolismul cartilajului prin încorporarea sulfatului în proteoglican, timidinei în ADN, a aminoacizilor în proteine, sinteza de colagen, cu conversia prolinei în hidroxiprolină. De asemenea somatomedinele au acţiune de tip insulinic asupra metabolismului glucidic, lipidic şi protidic.

Somatomedinele şi insulina sunt în parte competitive la nivelul membranei celulare, dozele mari ale uneia dintre ele putând să acţioneze asupra receptorilor celeilalte. S-a demonstrat că somatomedinele acţionează pe receptori specifici, cu mai mare afinitate, iar cei IGF au receptori diferiţi de cei insulinici.Somatomedinele scad în hipofizectomii şi nanism.

Hormonii tiroidieni au acţiune indirectă, potenţează hormonul de creştere. Hormonii corticosuprarenali în doze mari reduc hormonul de creştere dar inhibă şi cartilajele de creştere. (Atenţie! La copii trataţi cu corticoizi: corticoterapia scade la 60-70% somatomedinele, lucru reversibil la întreruperea tratamentului). Estrogenii inhibă producerea şi activitatea somatomedinelor. Androgenii exagerează creşterea la ambele sexe, dar ei acţionează direct asupra cartilajelor, independent de somatomedine. Ei au acţiune osteogenetică. În nanismul Laron, copii au o creştere prepubertară, dar ei nu au receptori pentru somatomedine.

Prolactina. PRL

Prolactina este un polipeptid format din 198 aminoacizi cu trei punți disulfidice S-S la nivelul: 53-65, 182-189, şi 4-11.

Acțiuni. Are efect:

- Primar pe glanda mamară în sinteza şi secreția lactată. In vivo are acțiune în diferențierea şi creşterea țesutului mamar.
- Asupra reproducerii: are acțiune antigonadală prin inhibiția releasing factorilor a gonadotropilor. În acțiunea antigonadală efectul este antiluteinizant, este luteilitic (inhibă ovulația). Asupra organismului masculin ar avea rol de stimulare a celulelor Leydig.
- Are acțiune asupra comportamentului legat de reproducere (la peşti).
- Are rol metabolic şi în procesul de adaptare.

Hormonul lactogen se sintetizează şi de placentă.
Valori normale: 1-25 ng/ ml. În sarcină ajunge la 40 ng/ ml şi la 200 ng/ml la sfârşitul sarcinii. Astfel dozarea prolactinei reflectă funcția placentei, fiind considerată un marker important pentru disfuncția placentară.

Reglarea. În condiții fiziologice (la femeie în perioada lactației) stimularea de PRL este un act reflex prin stimularea mamelonului. Nu s-a izolat un releasing factor pentru PRL, dar nu se exclude prezența lui. Dintre hormonii hipotalamici, TRH este un factor stimulator pentru PRL, ceea ce explică valori crescute ale prolactinei în hipotiroidie. În schimb prolactina are factor de inhibiție hipotalamic. Nu s-a izolat un factor specific pentru inhibiție, dar s-a constatat că inhibiția se produce prin dopamină. S-au găsit receptori dopaminergici la nivelul celulelor prolactinice. Sistemul dopaminergic ar provoca sinteza şi eliberarea de PIF, care diminuează secreția de prolactină. Dacă se izolează hipofiza de hipotalamus, singurul hormon trop hipofizar care se secretă este PRL. (se spune că a scăpat de sub controlul PIF-ului).

Secreția de PRL este *inhibată* de toți agoniştii dopaminergici:

- L-Dopa,
- bromergocriptină,
- hormonii tiroidieni,
- antagonişti ai serotoninei,
- piridoxină în doze mari.

Secreția de PRL este *stimulată* de :

1. factori medicamentoşi:
    - antagonişti ai receptorului dopaminergic,
    - tranchilizante,
    - neuroleptice,
    - ganglioplegice,
    - derivați de clorpromazină,
    - antihipertensive,
    - α metil DOPA,
    - rezerpina,

- estrogeni,
- anticoncepționale,
- antihistaminice.

2. maladii asociate:
   - ciroză hepatică,
   - insuficiență renală,
   - insuficiență tiroidiană,
   - hipoglicemie.
3. factori periferici:
   - stimularea mecanică a sânului şi mamelonului,
   - actul sexual,
   - activitate fizică intensă,
   - stress,
   - somn,
   - sucțiunea mamelonului.

Hormonul adrenocorticotrop. ACTH

ACTH este un polipeptid format din 39 aminoacizi. Este secretat de celulele corticotrope. ACTH provine dintr-o moleculă precursoare, big-ACTH, cu greutate moleculară mare şi din care, sub acțiunea endopeptidazelor se fragmentează şi pe lângă ACTH, apar şi alte fragmente, unele biologic active (β-lipotrofina, γ-lipotrofin, β-endorfinele, metioninenchefalina, α MSH, β MSH).
ACTH prin secvența terminală asigură specificitatea de specie.

Reglarea. Reglarea secreției de ACTH se face prin feed back negativ cu cortizolul liber circulant, fiind considerat singurul mecanism cert. Scăderea cortizolului face să crească ACTH, iar creşterea cortizolului va determina scăderea ACTH-ului. Secreția de ACTH nu este reglată numai prin feed back, ci în condiții de stress se produce o secreție independentă. CRH hipotalamic stimulează secreția de ACTH.

ACTH are o secreție circadiană: maxim la ora 6 dimineața, scade în timpul zilei şi este minimă la miezul nopții. Pentru că secreția de ACTH este episodică rezultă că şi cortizolul are variații episodice. Cercetarea ritmului circadian normal se face din urină, din plasmă fiind foarte greu. ACTH se dozează prin metode imunologice.

Acțiune:

- stimulează steroidogeneza, acționând în special în zona fasciculată şi moderat pe zona reticulată.
- are acțiune extracorticosuprarenală: prin efect melanotrop- printr-o secvență comună cu hormonul melanotrop. (ambii hormoni ACTH şi MSH provin din aceeaşi familie a lipotrofinelor).
- acțiune hiperglicemiantă directă şi de redistribuție adipoasă şi lipoliză.

HORMONII GLICOPROTEICI

Hormonii glicoproteici sunt reprezentați de hormonul tireotrop şi cei doi hormoni gonadotropi. Sunt formați din 2 lanțuri proteice α şi β asociate hidrocarburilor. Lanțurile α sunt comune, în schimb subunitățile β dau specificitatea hormonului.

Hormonul tieotrop. TSH

Hormonul tireotrop secretat de celulele tireotrope adenohipofizare este constituit din subunitatea α conținând 96 AA şi din subunitatea β specifică, cu 110 AA.

TSH controlează morfologia tiroidei şi toate etapele sintezei hormonilor tiroidieni. Astfel are *rol*:

- morfogenetic, determină o progresie pe verticală a celulelor tiroidiene, apariția de vacuole de rezorbție în coloid şi în timp hiperplazia şi multiplicarea celulelor tiroidiene;
- accelerează captarea iodului, creşterea sintezei de tireoglobulină şi o rată crescută de eliberare a hormonilor tiroidieni.

Reglarea secreției de TSH se face prin feed back negativ cu hormonii tiroidieni. T_3 are acțiune inhibitorie puternică, dar tranzitorie, în schimb tiroxina, este cel mai puternic inhibant al TSH. În hipotiroidii benigne, în care T_4 este scăzut şi T_3 normal, TSH este crescut. La bolnavii care iau antitiroidiene de sinteză, care blochează conversiunea T_4 în T_3, TSH este crescut. În controlul hipotalamic, TSH este controlat de TRH. Deci reglarea este asigurată de TRH şi feed back, prin convertirea T_4 în T_3 şi în mai mică măsură prin metaboliții TRIAC şi TETRAC.

Alte acțiuni ale TSH:

- potențiază sistemul serotoninic,
- reduce timpul de somn după barbiturice şi alcool,
- produce hipertermie,
- antagonizează efectul opiaceelor,
- antidepresiv,
- reduce ingesta de lichide,
- acționează ca şi neurotransmițător,
- are şi acțiune paracrină.

Hormonii gonadotropi. FSH şi LH

Hormonul luteinizant (LH) secretat în cantități considerabile începând de la pubertate, este constituit din subunitatea α conținând 96 AA şi din subunitatea β specifică, cu 108 AA. Secreția se face pulsatil sub influența GnRH.

Acţiune:

- la femei induce secreţia de androgeni de către celulele tecale ale foliculilor ovarieni, fiind transformaţi în estrogeni de celulele foliculare.
- la bărbaţi stimulează celule Leydig şi producerea de testosteron.

Reglarea secreţiei este asigurată de GnRH, bioritm şi feed back.. La femei estrogenii scad LH la începutul fazei foliculare (F-B negativ). Pe măsură ce estrogenii cresc şi ating un nivel critic preovulator se declanşează prin F-B pozitiv o creştere a LH – pick ovulator, determinând ruperea foliculului ovarian şi formarea corpului luteal. Progesteronul inhibă LH. La bărbaţi F-B este asigurat de testosteron. Există un bioritm lunar la femei, în condiţii fiziologice reprezentat de ciclul menstrual şi un bioritm ultradian la circa 90 minute la ambele sexe.

Hormonul foliculo-stimulant (FSH) este constituit din subunitatea α cu 96 AA şi din subunitatea β specifică, cu 115 AA. Eliberarea lui este pulsatilă sub influenţa GnRH.

Acţiune:

- la femei acţionează la nivelul granuloasei foliculare şi stimulează producerea de estrogeni,
- la bărbaţi acţionează la nivelul celulelor Sertoli, stimulează dezvoltarea receptorului pentru LH în celulele Leydig, creşte producerea de testosteron binding protein la nivelul celulelor Sertoli, fiind un factor major în spermatogeneză.

Reglarea este asigurată de GnRH şi feed back (F-B) asigurat de inhibină secretată de celulele Sertoli. La femei F-B negativ este asigurat de estrogeni şi inhibină (peptid secretat de celulele granuloasei foliculului).

TUMORILE HIPOFIZARE

SINDROMUL TUMORAL HIPOFIZAR

Bolile hipofizei se datoresc în mare majoritate formaţiunilor tumorale de la nivelul ei: fie tumori distructive, fie tumori secretante. Aceste tumori, în afara traducerilor clinice au o specificitate ce uşurează diagnosticul clinic.

Pentru a descrie sindromul tumoral hipofizar este necesar să cunoaştem câteva elemente anatomice ale şeii turcice, elemente care sunt evidente pe radiografia de şa turcică.

Radiografia standard de şa turcică:

- un planşeu osos, care ţine de aripioarele sfenoidale numit planum; o cocoaşă în platou-limbus; un versant oblic-sulcusul optic, de la care începe să apară ovalul şeii turceşti; tuberculum sella, o mamelonare osoasă (care poate lipsi); apofiza clinoidă mijlocie, apoi cu contur ovalar foarte bine trasat, uniform ca grosime planşeul şeii turceşti şi care posterior prezintă lama patrulateră, sau dorsul şeii

bine conturat care în partea posterioară prezintă un ciot, apofizele clinoide posterioare.

Peste aceste accidente osoase, în partea anterioară şi superioară a şelei turceşti se proiectează o structură osoasă- apofizele clinoide anterioare.

Sub şaua turcească se găseşte cavitatea sfenoidală, sinusul sfenoidal uneori sulcusul carotidian. Între sinusul sfenoidal şi şaua turcească se află un ţesut osos numit planşeul şeii turceşti.

- intrândul selar sau ostiumul selar reprezintă orificiul şeii turceşti. Prin ostiumul selar se insinuează tractul hipotalamo-hipofizar care se termină în hipofiza posterioară. Anterior se află pars distalis. În rest se găseşte un ţesut lax de protecţie. Această cavitate este tapetată de duramater. La nivelul şelei, duramater se împarte în 2 foiţe:

- una se colează pe conturul şeii turcice – foiţa profundă, sau foiţa viscerală;
- alta care acoperă ca un planşeu şaua turcească lăsând loc de intrare, tijei hipofizare, de-a lungul căreia se insinuează ca un burelete arahnoida.

În caz de tumoră hipofizară, se produc modificări osoase în raport cu evoluţia formaţiunii, modificări caracteristice stadiului evolutiv tumoral.

Diametrele şeii turcice sunt:

Φ AP : 5-10 mm

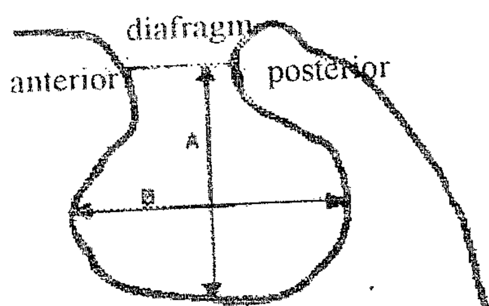
Φ vertical : 13 mm

Φ orizontal 10-15 mm.

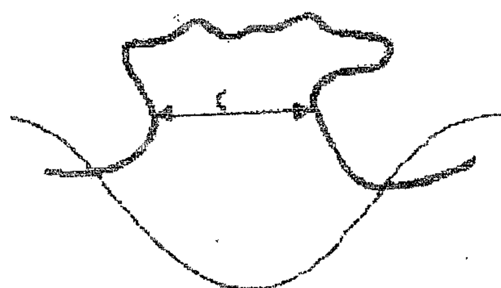
Volumul selar normal: 600-1100 mm3.

Şaua turcească variază ca dimensiuni şi formă de la individ la individ.(fig.4)

În porţiunea antero-superioară, pe sulcusul optic se află chiasma nervilor optici, ceea ce înseamnă că nervii optici vor ocoli dreapta şi stânga contururile şeii turcice.



Proiecţie laterală



Proiecţie antero-posterioară

Fig. 4. Radiografia standard de şa turcică.

Am arătat că bolile hipofizei se datoresc în mare majoritate tumorilor, iar patologia rezultată depinde de dimensiunile şi extinderea tumorii, şi capacitatea lor secretorie. În majoritate sunt tumori benigne, rar maligne (carcinoame).

Tumorile hipofizare determină 2 grupuri de tulburări:

- tulburări mecanice–determină sindromul tumoral mecanic hipofizar,
- tulburări funcționale – determină sindromul disfuncțional hipofizar.

Sindromul comun tuturor tumorilor hipofizare este sindromul tumoral mecanic hipofizar.

Funcțional tumora hipofizară poate fi secretantă sau nesecretantă. Tabloul clinic va fi în raport cu capacitatea lor secretorie: cele secretante dau hiperhipofizie, dar fără antrenarea tuturor hormonilor hipofizari. Insuficiența hipofizară dată de tumori hipofizare, sunt globale în final şi creează o insuficiență pluritropă.

Prin poziția hipofizei într-o cavitate închisă, sella turcica, sindromul tumoral hipofizar va da fenomene mecanice valabile pentru orice tumoră hipofizară:

- deformarea osului cu care vine în contact, deformarea şeii turcice,
- tulburări produse în organele de vecinătate, ex. compresia chiasmei optice dă modificări ale câmpului vizual; compresia bandeletelor sau nervilor optici la fel; compresia dura materului prin filetele senzitive, determină cefaleea caracteristică; iar contactul tumorii cu alte zone ale encefalului, induce simptomatologia specifică zonelor interesate.

Modificări de şa turcică pe radiografia standard.

Tumora erodează, modifică conturul şelei, volumul, morfologia ei. Aceste modificări sunt valabile când se însumează (există modificări fiziologice fără valoare semiologică).

- diametrul AP sau vertical sau ambele pot fi mărite (pereții şeii forțați prin tumoră, se vor subția).
- şea cu contur normal, volum normal, dar cu peretele inferior dedublat sau triplat (Atenție! Radiografia să fie corect făcută- traversarea şeii turceşti se face în plan perpendicular pe şaua turcească).
- apariția crenelată a contururilor şeii turceşti prin procese de eroziune alee pereților, duce la subțierea pereților osoşi, a lamei patrulatere, cu roaderea tuberculului şeii şi prin erodarea apofizelor clinoide anterioare şi posterioare, intrândul selar apare mult lărgit. În această situație evoluția este antero-superioară.
- dacă lama patrulateră este erodată, se erodează peretele interior rezultă că lama patrulateră se verticalizează, şi se subțiază, putându-se chiar fractura tumora având o evoluție postero- superioară. Fracturarea lamei patrulatere şi căderea fragmentului fracturat în endocraniu poartă numele de semnul lui Schmitze.
- alteori tumora se poate dezvolta în jos spre sinusul sfenoidal cu distrugerea fundului sellei, făcând corp comun cu sinusul sfenoidal. Este vorba de tumoră plonjantă în sinusul sfenoidal, sau dezvoltarea să se facă în sus şi în jos distrugând total şaua turcică.

Putem surprinde tumora într-un anumit stadiu de evoluție: microadenom sub 10 mm sau macroadenom peste 10 mm.

Stadiile dezvoltării tumorii hipofizare:

- Stadiul **I** intrahipofizar: dacă şaua turcică nu este modificată, dar apar anumite semne clinice şi de laborator- tumora are o dezvoltare intrahipofizară.
- Stadiul **II** intraselar : când tumora atinge pereții şeii turcice şi îi modifică, îi creneleză – tumora intraselară.
- Stadiul **III** invaziv : când a distrus complet şaua –tumora cu expansiune extraselară. În acest stadiu tumora poate evolua infraselar spre sinusul sfenoidal, sau supraselar spre chiasma optică determinând sindrom de hipertensiune intracraniană sau chiar tulburări neurologice.

Alte modificări specifice:

1.Modificări de câmp vizual: pe versantul anterior al şeii turcice se află chiasma nervilor optici. Când tumora are o dezvoltare antero-superioară presează chiasma nervilor optici. În acest fel scoate filetele nervoase din funcțiune, producând diferite modificări ale câmpului vizual.

Ansamblul spațiului recepționat de retina nazală şi cea temporală constituie câmpul vizual. Filetele nervoase provenite din retina temporală şi din cea nazală a unui ochi, înmănunchate în fascicol diferite, se unesc formând nervul optic, care deci este alcătuit din fascicolul intern şi extern al retinei ochiului respectiv. În chiasmă fasciculele nervilor optici îşi modifică traseul: cele nazale, provenite de la cei doi ochi, se încrucişează cele din dreapta trec în stânga, şi invers. Fasciculele externe îşi continuă traiectul direct rămânând de aceeaşi parte. Fasciculele încrucişate şi cele directe se reunesc formând bandeletele optice stâng şi drept. Astfel în structură unei bandelete se găsesc fascicule directe (temporale) ale unui ochi şi cele încrucişate (nazale) ale ochiului controlateral. Astfel raporturile anatomice ale chiasmei nervilor optici şi ale bandeletelor optice cu şaua turcească explică, în tumorile hipofizare extraselare, modificările de câmp vizual.

- dezvoltarea tumorii antero-superior, interesând fasciculele încrucişate ale chiasmei, anulează vederea în câmpul extern al ambilor ochi., rezultând hemianopsie bitemporală.
- Interferarea întregii chiasme determină cecitate,
- Dezvoltarea antero-supero-extern va determina cecitatea ochiului respectiv.
- Hemianopsii încrucişate.

2.Cefaleea: La nivelul ostiumului selar, dura mater se împarte în 2 foițe: una tapetează pereții şeii turceşti, este vorba de foița internă şi cealaltă, foița externă, deasupra şeii turceşti (cortul sau diafragmul selar) ce lasă o deschizătură de intrare a tijei hipofizare.

Când tumora se dezvoltă, presează dura materul şi determină cefaleea caracteristică sindromului tumoral mecanic hipofizar.

La început, este durere inconstantă, după băi fierbinți, efort, cefalee ce are localizare bitemporală sau retroorbitară, caracter ce se menține şi în continuare. Odată cu creşterea tumorii, cefaleea devine constantă, este diurnă şi nocturnă, iar pe acest fond apar exacerbări, apar dureri paroxistice greu de suportat, cu caracter continuu, cu acelaşi sediu (mai rar occipital). Datorită rupturii cortului selar caracterul durerilor descrise dispare, fiind înlocuit de durerea însoțită de vărsături incoercibile, matinale, efectuate fără efort, din sindromul de hipertensiune intracraniană.

Când tumora a devenit intracraniană apar modificări de fund de ochi:
- edem papilar,
- decolorare papilară,
- hemoragii papilare,
- atrofie de nerv optic.

3.Rinoreea şi manifestări meningeale apar când evoluția tumorii determină liza planşeului fosei pituitare şi invazia sinusului sfenoid, în acest caz siptomatologia tumorală este săracă.

Poate să apară şi apoplexia hipofizei cu insuficiență hipofizară acută.

Evoluția tumorii:
- stadiu endocrin care nu amenință viața bolnavului,
- stadiu neurologic când poate fi pus în pericol viața acestuia.

SINDROMUL TUMORAL DISFUNCȚIONAL HIPOFIZAR

a) insuficiență hipofizară prin tumori nesecretante.
b) hiperfuncție hipofizară prin tumori secretante.
c) hiper-hipofuncție hipofizară prin manifestări mixte.

a).***Tumori nesecretante*****:** sunt tumori produse de celule cromofobe, (adenom cromofob) craniofaringiomul, tumori hipotalamice: germinoame, meningioame, glioame, etc. Clinic apare insuficiență hipofizară pluritropă, monotropă sau bitropă în funcție de complexitatea leziunii.

b).***Tumori secretante***:
- monotrope: adenom acidofil secretant de STH, adenom bazofil secretant de ACTH. Adenom secretant de TSH, sau adenom secretant de gonadotropi FSH, LH.
- bitrope: tumori secretante de STH şi PRL, sau de TSH şi GnH.
- reacționale: insuficiență primară a glandei hipofizo-dependentă nesubstituită terapeutic. Ex. sdr. Nelson-insuficiență corticosuprarenală cronică şi adenom hipofizar reactiv secretant de ACTH.

c).***Tumori mixte***: ex. gigantism cu infantilism gonadotrop.

Semiologie de laborator:
1. Investigații pentru evidențierea tumorii şi a gradului de expansiune.
2. Evaluarea prin teste dinamice şi statice a funcției secretorii a țesutului tumoral şi peritumoral şi a răsunetului pe care aceşti hormoni o au asupra organismului.

1.A. Studiul radio-tomografic al sfenoidului:
- radiografia de craniu țintită pe şaua turcică: incidență frontală-vizualizează dezvoltarea laterală a tumorii; cea laterală – expune balonizarea, dublu contur, decalcifierea lamei patrulatere, subțierea ei, apoi fracturarea ei sau liza completă, sau invadarea planşeului şeii turcice.
- penumoencefalografia fracționată-evidențiază gradul extensiei supraselare a tumorii.

Calcifieri anormale în interiorul sau deasupra şeii turceşti indică un craniofaringiom, sau calcifieri, într-o meningită tuberculoasă, volumul şeii fiind normal.
- tomografia axială computerizată, metodă neagresivă, oferă o bună delimitare a conturului țesutului tumoral hipofizar. Poate vizualiza şi un microadenom hipofizar. Se utilizează şi tomografia cu substanță de contrast.
- cisternografia cu substanță de contrast cuplată cu tomografia necesară mai ales pentru a preciza raporturile tumorii cu formațiunile anatomice învecinate.
- arteriografia carotidiană- exclude eventualele expansiuni de anevrisme cu dezvoltare intraselară sau paraselar, evocând altă etiologie.

B. Examinări oftalmologice:
- fund de ochi,
- câmp vizual.

2. Al doilea grup de investigații privesc tropii hipofizari, glanda endocrină cu hormonii periferici şi testele de stimulare sau inhibare pentru localizarea locului leziunii.

Tratament.

Principii terapeutice:
- anularea efectelor tumorale mecanice,
- corectarea tulburărilor funcționale hipofizare,
- corectarea tulburărilor secundare dereglărilor hipofizare.

Metode terapeutice:

1). Chirurgical: - prin abord transsfenoidal în cazul microdenoamelor,
- abord transfrontal pentru adenoamele invazive.

2). Radioterapie: utilizată în caz de tumori mari, rezecții incomplete sau în caz de recidive. Se utilizează:
- raze X de înaltă energie,
- telecobaltoterapia,
- iradiere cu particule înalte,
- radioterapia interstițială cu Aur^{198}, $itryum^{90}$,
- radiochirurgia cu gamma-knife.

3). Medicamente:
- bromocriptina în tumorile secretante de PRL şi GH,
- Peritol în tumorile secretante de ACTH,
- Octeotrid acetate (analog de sandostatină) în tumori secretante de STH.

- tratament substitutiv în caz de insuficienţă hipofizară.

Prognostic:

Prognosticul depinde de evoluţia tumorii din momentul diagnosticării ei, precum şi a complicaţiilor neuro-oftalmologice; un prognostic rezervat având adenoamele invazive.

Este necesară urmărirea la 6 luni a pacienţilor cu sindrom tumoral hipofizar pentru a diagnostica la timp eventualele recidive sau apariţia complicaţiilor neuro-oftalmologice.

ACROMEGALIA

Definiţie. Reprezintă boala determinată de excesul de hormon somatotrop, survenită la adult, după terminarea creşterii, cu toate efectele lui, efecte exacerbate, a căror consecinţă se va citi la nivel somatic şi metabolic.

A fost descrisă în 1886 de Pierre Marie.

Datorită adenomului hipofizar acidofil, ce creşte progresiv, de la dimensiuni microscopice la invadantă, alături de hipersomatotropism vom avea semne mecanice de tumoră hipofizară şi efectele dereglării hipotalamo-hipofizare asupra altor funcţii endocrine.

Patogenie. Este vorba de proliferarea celulelor acidofile secretante de STH, proliferări ce le surprindem în stadiul de adenom. Ar fi consecinţa unei stimulări HGH-RF la nivelul hipofizei de la hipotalamus. Deci, adenomul ar fi secundar unei dereglări a hipotalamusului endocrin în somatostat, în zona hipotalamică de reglare a funcţiei somatotrope. Stimulii plecaţi de la hipotalamus, determină o acţiune trofică şi o acţiune hiperplazică. Celulele acidofile se hiperplaziază, trec apoi din stadiul de hiperplazie în stadiul de microadenom, apoi macroadenom, stadiu tumoral cu intensificarea secreţiei de STH.

Etiologie.

I. *hipofizară*:

1. tumori hipofizare secretante de STH.
2. carcinom de celule somatotrope.
3. hiperplazie de celule somatotrope ca urmare a hipersecreţiei de GH-RH.

II. *extrahipofizară*:

1. adenom hipofizar ectopic-sinus sfenoidal, supraselar.
2. tumori cu secreţie paraneoplazică de STH: plămân, ovar, sân, pancreas.
3. exces de GH-RH: carcinoid bronşic sau intestinal, tumori pancreatice.

Semiologie clinică.

Manifestări subiective: Încep când se depăşeşte faza de adenom intrahipofizar devenind intraselar.

1. cefaleea – caracteristică, descrisă în sindromul tumoral.
2. dureri osoase la nivelul articulaţiilor mai ales, la început, survenind după oboseală fizică sau efort, socotite ca dureri reumatismale. Devin apoi

continue, sâcâitoare dar suportabile, localizate în special în membre şi coloana vertebrală.

3. tulburări de vedere, mai rar acuzate de bolnav: fosfene, amauroze trecătoare sau consecințe ale strâmtorării câmpului vizual (lovire de obiecte, persoane)
4. diminuarea acuității auditive, fiind consecința proceselor de ateroscleroză,
5. apariția tulburărilor de dinamică sexuală: la femei tulburări de libidou, frigiditate, dereglări ale ciclului menstrual; la bărbați diminuarea sau abolirea libidoului, hipo sau anerecție, tulburări de ejaculare.

Maladia începe să se contureze când bolnavul sau anturajul sesizează: modificări somatice nelalocul lor, schimbă numărul de la pantofi, mănuşi, pălărie, cămaşă, guler, vocea cu timbrul modificat, buhăită; modificări ale feței. Când maladia este constituită, aceste modificări morfologice domină tabloul clinic.

Examen clinic obiectiv:

*Habitusul:*aspect în ansamblu masiv, îndesat, dezvoltat mai mult în lățime şi grosime, aspect de pahidermm, capul şi bustul cocoşat, proiectate înainte, mâini şi picioare mari şi late, ca nişte lopeți.

Tegumentele: mate, cenuții, groase, capitonând cu țesut abundent şi pufos structurile subiacente. Cutele şi reliefurile tegumentelor sunt acutizate şi persistente. Suprafața tegumentară pare brobonată, cu nevi pigmentari tuberoşi sau verucoşi, xantelasme. Glandele sudoripare şi sebacee secretă abundent; tegumentele sunt umede, grase, cu miros intens şi particular.

Părul: creşte rapid, fir gros, la femei apare virilism pilar, iar la bărbați se intensifică pilozitatea.

Unghiile: mari, groase, cu striații longitudinale şi transversale, deformate.

Sistemul osos: hipertrofie în grosime şi lățime predominând în porțiunile distale. Tuberozitățile osoase, apofizele, crestele de inserție musculară, suturile sunt hipertrofiate şi reliefate.

Articulațiile: disproporționat de mari, cu mişcări limitate.

Sistemul muscular: bine dezvoltat.

Modificările tegumentare, musculare şi osoase la acromegal vor oferi o simptomatologie caracteristică şi vastă.

Extremitatea cefalică: cele mai importante şi caracteristice modificări sunt la acest nivel:

- fruntea este îngustă şi oblică, pare teşită, cu tegumentul gros şi brăzdat de cute adânci, persistente, lipsit de luciu;
- arcadele sprâncenoase, proeminente, formează un adevărat cozoroc deasupra ochilor;
- ochii sunt mici, adânciți în orbite, rar exoftalmici, tegumente periorbitare deseori hiperpigmentate;
- umerii obrajilor proeminenți datorită dezvoltării oaselor malare şi apofizei zigomatice;
- piramida nazală este mărită, cu baza largă de inplantare, nas puternic şi etalat;

- apare prognatismul mandibulei prin alungirea ramurei verticale şi orizontale, unghiul dintre ele se deschide, se şterge, muşcătura se inversează, arcada inferioară încalecă arcada superioară. Părțile moi, muşchi şi tegumente se hipertrofiază, şanțurile nazo-labiale sunt adâncite, buzele sunt groase, răsfrânte;
- bărbie în galoş sau sabot;
- etajul superior apare slab dezvoltat, cel mijlociu dominat de nas şi amândouă etajele sunt dominate de etajul inferior.

Cutia craniană aparent nemodificată prezintă la palpare suturi osoase proeminente, apofize mastoide masive, tuberozități groase. Pielea capului îngroşată, formează în zona occipitală cute semicirculare concentrice-cutis gyrata.

Cavitatea bucală: se modifică şi ea prin modificarea oaselor-boltă palatină adâncită.

Dinții nu urmează procesul de megalizare , dar mandibula şi maxilarul superior hipertrofindu-se trag şi dinții-apar treme şi diasteme. Alveolele lărgite, măresc mobilitatea dinților.

Limba hipertrofiată, la început păstrează amprentele arcadelor dentare, ca apoi fața dorsală ia aspectul limbii scrotale sau geografice. Alveolele dentare hipertrofiindu-se contenția dinților în alveole devine laxă, limba împinge dinții înainte, incisivii şi caninii apar oblicizați. Ligamentul alveolo-dentar de susținere se poate rupe şi dintele cade. Bolnavii se edentează.

Aceste modificări ale cavității bucale duc la tulburări de fonație. Articulația labialelor este dificilă, şi prin hipertrofia sinusurilor feței cutia de rezonanță se modifică, astfel încât bolnavul îşi modifică timbrul şi tonalitatea, apare vocea cavernoasă, buhăită, bitonală. La aceste tulburări de fonetică participă şi hipertrofia corzilor vocale. Macroglosia, plus modificările cavității bucale, a dinților, produc tulburări în masticație şi formarea bolului alimentar, cu jenă în deglutiție. Uneori bolnavul se „îneacă” alimentele refulează pe nas.

Gâtul: veretebrele cervicale se hipertrofiază în toate elementele: corp, apofize spinoase şi transverse, la fel şi muşchii. Gâtul apare scurtat, cilindric, dă impresia capului înfundat în trunchi. „Mărul lui Adam” este proeminent. Apofiza spinoasă a celei de-a VII-a vertebră cervicală este şi ea proeminentă.

Toracele: modificările interesează mai ales componentele dure:

- clavicule groase, proeminente, fiind puternic arcuite;
- sternul este lat, manubriul sternal dezvoltat puternic, la fel corpul sternal, face ca unghiul lui Louis să devină ascuțit în afară, formând o adevărată gibozitate, boselare anterioară.
- vertebrele dorsale sunt hipertrofiate, cifoza toracică se accentuează, ducând la constituirea unei gibozități posterioare.

Aspectul este torace „în butoi”, cu pensarea însă a spațiilor intercostale, spre deosebire de emfizem. În final, aspectul este de dublă cocoaşă anterioară şi posterioară, aspect de „Polinichelle”.

Abdomenul: este mare şi etalat în decubit dorsal, aspect de „abdomen de batracian”.

Bazinul: oasele bazinului sunt şi ele hipertrofiate.

Membrele: fenomenele de acromegalie devin mai atenuate la extremitatea proximală şi mai accentuate la cea distală, justificând noțiunea de acromegalie, acros=extremitate, megalos=mare.

Oasele lungi, par mai puțin afectate, procesul de acromegalie devenind izbitor la nivelul mâinilor şi picioarelor.

Mâinile cresc în toate dimensiunile, dar mai ales lateral, forma dreptunghiulară tinde să devină pătrată. Oasele sunt hipertrofiate, cu atât mai mult cu cât se merge de la carp la metacarp şi apoi la falange. Degetele au aspect de bastonaş de tobă. Prin hipertrofia părților moi mâna şi piciorul devin groase, cărnoase, degetele rotunde, ca nişte cârnăciori, parcă ar fi tăiate cu cuțitul la extremitatea distală.

Unghia nu se modifică în dimensiuni, apare mică, îngropată.

Organele genitale externe: sunt hipertrofiate. La bărbați apare macropenie, scrot voluminos, tulburări de dinamică sexuală, cu libidou scăzut, tulburări de ejaculare, de erecție. La femei labiile sunt hipertrofiate, apar tulburări de ciclu menstrual până la amenoree secundară.

Semne viscerale:

Viscerele sunt hipertrofiate: cardiomegalie – cord bovin, hepatomegalie, splenomegalie, vasomegalie. Totul este hipertrofiat, astfel denumirea de acromegalie este improprie, mai corect fiind macrosomie generalizată.

Sistem nervos:

1) Subiectiv:
   a. cefaleea,
   b. dureri nevralgice,
   c. tulburări senzoriale.
2) obiectiv:
   a. tulburări oculare,
   b. tulburări neuro-musculare periferice.

1.a. Cefaleea este identică cu cea descrisă la sindromul tumoral hipofizar.

1.b. Durerile nevralgice apar prin compresiunile nervoase prin strâmtorarea orificiilor de emergență a găurilor osoase sau a celor osteo-ligamentare: nevralgii scapulo-humerale, brahiale, cubitale, sciatice, etc. Nevralgiile sunt însoțite de parestezii.

1.c. Tulburările senzoriale sunt determinate de compresiunea nervilor senzoriali ce produce deseori: tulburări oftalmice, auditive (hipoacuzie), olfactive (hipo, anosmie).

2.a. Tulburări oculare: se realizează prin compresiune asupra chiasmei optice. Se stabilesc prin efectuarea câmpului vizual şi prezintă compromiteri variate. Se mai pot întâlni fosfene, amauroze trecătoare, diminuarea acuității vizuale. Fundul de ochi este modificat în HIC: decolorare papilară, edem papilar, atrofie de nerv optic.

2.b. Tulburări neuro-musculare: hipo sau atrofii musculare, prin compresiunea nervilor motori.

Tulburări musculare: musculatură hipertrofiată, dar forță musculară şi rezistență la efort, scăzute.

Tulburări articulare: articulații mari ca şi cele de susținere scapulo-humerale, coxo-femurale, genunchi, coloană vertebrală prezintă uneori fenomene artrozice: tumefiere, redoare, durere.

Semiologia de laborator.

Semiologia de laborator are scopul de a evidenția:

I. modificările morfologice şi funcționale ale hipofizei,
II. modificări morfologice nedepistate clinic,
III. modificări funcționale,
IV. modificări metabolice.

I.Modificările morfologice şi funcționale ale hipofizei.

a. Modificări morfologice ale hipofizei:

Radiografia de şa turcică: a cărei modificări depinde de stadiul evolutiv al adenomului acidofil:

- în stadiul de adenom intrahipofizar dimensiunile nu sunt modificate. Se pot produce îngroşări şi alungiri ale apofizelor clinoide anterioare, - cioc acromegalic, ale celor posterioare, sau îngroşarea lamei patrulatere.
- în evoluția intraselară a adenomului, şaua apare mărită de volum, „ şa balonizată" cu pereții, apofizele clinoide şi lama patrulateră subțiate, uneori contur multiplu.
- în evoluția extraselară se produce distrugerea şeii turceşti (în raport cu evoluția tumorii).

b.Modificări funcționale ale hipofizei:

1. dozarea STH (valori normale: 1 – 8 ng) radioimunologic, valori crescute în peste 90% din cazuri, uneori peste 100 ng.
2. dozarea somatomedinelor C ,
3. proba de supresie a STH-ului, normal la administrarea de 100 g. de glucoză, valorile STH scad sub 5 ng. La acromegali la 60 minute valorile se mențin peste 5 ng.

II.Modificări morfologice nedepistate clinic.

Se pun în evidență radiologic.

Osul suferă o serie de modificări importante:

- hiperostoză,
- osteofitoză,
- osteoporoză, interesând mai ales elementele spongioase, cu caracter difuz, uneori cu deperdiție de substanță osoasă în fagure.

Trebuie să ştim că tot ce se construieşte sub STH în exces, nu se face în sens trofic. Apare proliferare periostală, creştere encondrală, la care se adaugă lamele de țesut osos, dar nu după modelul normal al osului, apărând osteofitoză, hiperostoze marginale, articulare care îngroaşă extremitatea osoasă. Rezultă modificări la nivelul suprafețelor de articulație:

- spațiile articulare se pensează,
- suprafețe articulare erodate, neregulate,

- discul articular (la vertebre, oase lungi) se osifică parţial, marginal şi pentru fiecare segment scheletic apar modificări caracteristice.

Ex. la nivelul vertebrelor, mai ales la cele lombare, dar şi dorsale, apare osteoporoză, îngroşarea platoului vertebral, osteofite, punţi osoase, uneori prăbuşiri de vertebră (discul intervertebral se osifică iar partea centrală se ramoleşte).

La nivelul craniului, oasele capului devin hiperostozice, cu tăblia internă mult îngroşată cu păstrarea ampentelor vasculare.

Tomografia computerizată,

PEG,

Cisternografia,

Tomografia axială computerizată,

Angiografia carotidiană,

Examenul oftalmologic:

- câmp vizual,
- fund de ochi.

Modificări radiologice viscerale:

- Rx. toracică: cardiomegalia,
- Rx. abdominală: hepato, spleno, nefromegalia;
- Bariu passage: gastromegalie, megadoligocolon, tranzit intestinal încetinit.

III.Modificări funcţionale:

1. La nivelul cordului: calitatea proteinelor sintetizate de STH în exces este proastă. Nici proteina miocardului nu mai are calităţile trofice ca ale celei normale determinând modificări în conductibilitatea influxului nervos, datorită hipertrofiei fibrei miocardice. Cordul acromegal devine hipoton, fiind un cord solicitat în plus, se adaugă şi procesele de aterosleroză mai rapidă decât la normal la nivelul vaselor şi apare HTA. Cordul solicitat de HTA (ar fi vorba de acţiunea vasopresinei renale sub acţiunea STH), care şi aşa este într-o slabă structură proteică, se hipertrofiază, apoi se dilată, tinzând spre hiposistolie, insuficienţă cardio-respiratorie.

Alteori apar tulburări de irigaţie a cordului (datorită disproporţiei dintre vase şi masă), rezultând tulburări de repolarizare, dureri anginoase, infarct miocardic.

Pe EKG apar: deviaţii de ax, lărgirea complexului QRS, scurtarea intervalului QT, denivelarea segmentului ST, unda T aplatizată sau inversată.

2. Tulburări nefrosecretorii: clearence-urile renale sunt crescute consecinţă a modificării suprafeţelor de filtrare (nefromegalie, glomerulomegalie). Poliuria insipidă, deşi rară, este posibilă.

3. Tulburări hematopoietice: deşi sunt rare, poate apare leucocitoză cu eozinofilie.

IV.Modificări metabolice:

a. Metabolismul glucidic: tulburările metabolismului glucidic survine în aproximativ 50% din cazuri. La o jumătate din acestea, curba de hiperglicemie

este caracteristică pentru diabetul zaharat clinic manifest, pentru ca cealaltă jumătate să prezinte o curbă de tip prediabetic: vârf maxim tardiv la circa 2 ore, plată, la revenire lentă, valorile á jeun fiind atinse după a 4 oră.
b. Metabolismul lipidic: acizi graşi liberi, crescuţi; uneori cetonemie, cetonurie.
c. Metabolismul protidic: bilanţ azotat pozitiv.
d. Metabolismul fosfo-calcic: fosfor seric crescut; fosfataza alcalină crescută; calciurie crescută.

Tulburări endocrine asociate.

Boala asociază şi alte tulburări endocrine:
Hipofiza: tumora se dezvoltă pe celule acidofile secretante de STH şi comprimă celelalte celulele secretante de alţi tropi hipofizari, deci unele celule vor fi în hipersecreţie altele în hiposecreţie.
Gonade: modificări ale gonadelor determinate de vicierea secreţiei de gonadotropi. La femei apar dereglări menstruale (oglindă a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian): bradimenoree, spaniomenoree, până la amenoree. Uneori se asociază şi cu dereglări de durată şi cantitate, de flux menstrual, uterul se hipertrofiază, la fel şi mucoasa astfel durata menstruaţiei devine prelungită şi abundentă. La bărbaţi tulburările sunt mai puţin evidente: tulburări de dinamică sexuală, scăderea libidoului, tulburări de spermatogeneză până la infecunditate.
Tiroida: hipertrofie tiroidiană datorită excesului de STH, dar hipertiroidismul este rar întâlnit. Mai frecvent se asociază hipotiroidismul.
Corticosuprarenala: activitatea corticosuprarenalei pare afectată doar întâmplător; la femei poate apare virilismul pilar.
Hipotalamus: într-un procent relativ mic 6% este cointeresat şi ADH-ul, (în caz de tumori hipofizare mari, supraselare cu evoluţie spre tijă şi hipotalamus).

Diagnosticul pozitiv:

- sindromul dismorfic,
- sindromul tumoral,
- aspect radiologic,
- modificările biofizice,
- modificările electrofiziologice: EKG, EEG.
- examenul oftalmologic,
- investigaţii hormonale.

Forme clinice.

În funcţie de etiologie se descriu mai multe forme clinice:
1.Forma clasică, acromegalia este produsă de adenomul hipofizar acidofil secretant de STH.
2.Forma mixtă, determinată de adenoame mixte: acidofile şi lactotrope.
3.Forma paraneoplazică
4.Forma hiperplazică adenohipofizară, prin ruperea echilibrului dintre somatostatină şi somatoliberină.

Formele paraneoplazice pot fi cuprinse în cadrul sindromului de adenomatoză endocrină multiplă MEN I şi pot fi produse prin fracţiuni GHRF sau GRF de către celulele tumorale APUD. Din diverse tumori pancreatice,

doudenale, bronşice, rectosigmoidiene a fost izolat GRF ectopic sau hormonul paraneoplazic cu acțiune asemănătoare GRF hipotalamic, de stimulare a HGH hipofizar.

În funcție de vârsta de apariție a secreției în exces de STH:

1. la copii-este rară acromegalia
2. la pubertate apare gigantismul - înaintea închiderii cartilajelor de creştere,
3. postpubertar, apare giganto-acromegalia.
4. la adult-acromegalia

GIGANTISMUL.

Excesul de STH, asupra organismului aflat în plină creştere determină gigantismul hipofizar definit ca o hipertrofie staturo-ponderală armonică. În gigantismul hipofizar proporția între segmente este păstrat; morfologia de ansamblu respectă echilibrul părților, dar prelucrarea lor este efectuată la o scară mai mare.

Etiologia este reprezentată de hiperplazia sau adenomul celulelor hipofizare acidofile.

Semiologia clinică. Tabloul clinic al bolnavului cu gigantism este rezultatul:

- efectului hiperplazic hipertrofic al excesului de STH, asupra masei somatice şi mai ales asupra cartilajelor de creştere.
- efectelor metabolice ale excesului de STH.
- efectelor mecanice ale tumorii.
- altor tulburări endocrine.

Talia este alungită peste 200 cm. La o talie de 180-200 cm vorbim de tipul gigantoid. Proporția este armonică între diferitele segmente ale corpului. Se menține proporția între talie şi greutate. Antropometric apar uşoare note de dizarmonie, segmentele distale ceva mai mari, capul este ceva mai mic.

Diagnostic diferențial.

- Osteoartropatia hipertrofică pneumonică: apar deformări ale mâinilor, picioarelor, artrite, cianoză, dilatații bronşice, sindrom inflamator moderat; fără sindrom tumoral sau modificări hormonale.
- Boala Paget: cu facies leonin, tibie în iatagan.
- Mixedem: infiltrarea cu mucopolizaharide determină procese hipertrofice.
- TU selare secretante de PRL; ACTH sau nesecretante.
- Status acromegaloid familial.
- Tratament cu fenitoină.

Evoluție.

În tabloul clinic poate surveni:

1.tulburări neurologice când bolnavul poate deceda;

2.insuficiență hipofizară prin ramolisment sau hemoragii rezultând insuficiență hipofizară pluritropă, brutală, deoarece aceste hemoragii, ramolismente, sunt masive şi rapide.

Tratament.

Criteriile alegerii metodei terapeutice sunt:

a. socio-medicale: vârsta şi starea generală a bolnavului, accesibilitatea metodelor terapeutice la caz, posibilitatea asigurării unei observații şi terapii de lungă durată, eficientă, economică, accepțiunea bolnavului.
b. legate de obiectivele pe care le urmărim: salvarea vieții, salvarea vederii în tumorile extinse, împiedicarea evoluției hipertrofiei tumorii, combaterea complicațiilor şi efectelor hiperfuncțiilor tumorii, prezervarea funcției restului de adenohipofiză.

Atitudinea terapeutică constă în:

1.Tratament medicamentos:

- dopamina, substanță ce scade HGH la acromegali, este preferată bromergocriptinei ce are o acțiune dopamimetică, în doze inhibitoare de 10-25-40 mg/zi, tratament ce se menține supresiv doar pe perioada efectuării tratamentului.
- analogi ai somatostatinei, cu efect inhibitor a STH, Sandostatine, injectabil, simplu sau asociat cu bromergocriptina; se foloseşte preoperator mai ales pentru scaderea volumului tumorii.

2. Radioterapia hipofizară:

a.Radioterapie externă: convențională, în condiții de tehnică şi experianță deosebită: doze 200R/şedință până la 14000-19000 r. Efecte secundare sunt accidente: hemoragie, edem şi stază papilară, lezarea tractului optic, arterită cerebrală radică, necroză cerebrală, accidente ce nu apar când personalul medical are calificare necesară.

b.Radioterapia energiei înalte: protoni, α particole, cobalt în stadiul I, II şi când refuză intervenția chirurgicală.

c.Radioterapia internă: implant de izotopi radioactivi: AU^{198}, $Itryum^{90}$ (prin stereotaxia transfenoidală).

d. Terapia litică intrahipofizară: crioterapia cu liză hipofizară (cu azot lichid); hipofizectomia ultrasonică.

3.Terapia chirurgicală:

Exereza tumorii:

- pe cale transfrontală prin volet frontal în tumorile extinse stadiul III;
- sau hipofizectomie transsfenoidală în tumori hipofizare mici stadiul I, II.

4.Tratament asociat: chirurgical şi radioterapie postchirurgical. Urmat de tratament substitutiv hormonal.

Luarea unei măsuri terapeutice este interdisciplinară: oftalmolog, endocrinolog, neurochirurg şi depinde de stadiul evolutiv al tumorii.

INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ A ADULTULUI

Insuficiența hipofizară se mai numeşte hipopituitarism, panhipopituitarism, hipohipofizie.

Cunoaştem că adenohipofiza este o glandă:
- multisecretantă, ea secretă mai mulți hormoni,
- are o histosecreție specifică,
- hormonii ei au acțiuni specifice: glandulotrope şi extraglandulare,
- este în centrul sistemului endocrin, reprezintă placa turnantă endocrină a sistemului endocrin, cu excepția pancreasului şi paratiroidelor.

Se vorbeşte de sistemul cerebro-hipotalamo-hipofizar.

Adenohipofiza în reglarea şi retrocontrolul ei este dirijată de hormoni periferici şi de acțiunea altor sisteme cerebro-hipotalamice:
- sistemul peptidergic: neurohormoni, releasing,
- sistemul adrenergic,
- sistemul serotoninergic,
- sistemul dopaminergic,
- sitemul epitalamic-epifizar,
- acțiunea endorfinelor.

Aceste sisteme au acțiune cortico-hipotalamică şi asupra adenohipofizei prin acțiune directă inhibitoare sau stimulatoare şi acțiune modulatoare prin reglarea intensității acțiunii stimulatorii sau inhibitorii, bioritmuri, ceea ce prefigurează complexitatea patologiei legată de funcția cortico-hipotalamo-hipofizară.

Insuficiența secreției totală sau parțială a hormonilor hipofizari determinată de leziuni primare ale adenohipofizei sau secundare tulburărilor hormonilor hipotalamici, se manifestă clinic prin tulburări endocrino-metabolice induse de hiposecreție hormonilor hipofizari şi a glandelor hipofizo dependente.

Clasificarea insuficienței hipofizare include mai multe criterii.

1. Criteriul patogenic:
   - primară-primitivă-leziunea se află în adenohipofiză,
   - secundară-leziunea se află în sistemul cortico-subcortical, hipotalamo-hipofizar.
2. Criteriul complexității insuficienței hipofizare:
   - panhipofizia globală sau panhipopituitarismul, sdr. Glinski-Sheehan-Simmonds,
   - insuficiențe hipofizare parțiale: monotrope
bitrope
   - cazuri mixte –disjuncte, cu insuficiență pe un ax şi hiperfuncție pe alt ax. Ex. sdr amenoree-galactoree.
   - insuficiențe sistemice hipotalamo-hipofizare, chiar în cele primitive, dacă leziunea este întinsă şi în hipotalamus, când se adaugă şi tulburări hipotalamice. Ex. sdr. nutrițional, sdr. adipozo-genital.

3. După vârstă:
   - la copil şi adolescent,
   - la adult.

Datele experimentale au demonstrat că pentru ca să apară insuficienţa hipofizară, leziunea trebuie să cuprindă peste 50% din adenohipofiză, când va apare insuficienţa hipofizară monotropă şi peste 70% în cazul celei pluritrope.

Insuficienţa hipofizară primară, totală sau parţială, disjunctă sau cu insuficienţă sistemică hipotalamo-hipofizară, din punct de vedere etiologic poate fi determinată de :

1. Leziuni vasculo-necrotice, cele mai multe postpartum:

Instalarea leziunilor vasculo-necrotice postpartum este determinată de mai mulţi factori:

- sarcini multiple – în general de la 2 naşteri în sus; probabil la naşterea anterioară s-au format leziuni parţiale care la naşterea următoare să producă distrucţia masivă a hipofizei.
- hemoragia la naştere cu colaps; prin placenta praevia. (hemoragie masivă şi pelungită, colaps, anemie).
- hipertorfia adenohipofizară de sarcină cu congestie , vascularizaţie mai puternică, mai abundentă şi hipertrofie de celule secretante de tropi.
- apoplexia hemoragică hipofizară determinată de : accidente de circulaţie cu fractură de bază de craniu; come prelungite; anticoagulante cu doze mari şi de durată lungă; diabetul zaharat al vârstnicilor tratat cu insulină.

Pe aceşti factori intervenind colapsul, se produce spasm arteriolar, care va determina ischemia zonei respective, apoi necroză şi în final fibroză. Dacă intervine şi infecţia puerperală se adaugă şi factori embolico-septici ce vor determina leziuni septice. Teritoriul necrozat, fibrozat se extinde: din insuficienţă tireogonadotropă după 1,2,3 ani apare şi insuficienţa corticotropă, în final insuficienţa devenind globală.

2. Leziuni tumorale ale lojei selare:

Determină insuficienţe mono sau bitrope, iar dacă tumorile sunt mai mari se ajunge la panhipopituitarism. Este vorba de tumori nesecretante:

- cromofobe,
- mixte: cromofobe şi prolactinice la care se adaugă galactoree,
- craniofaringioame (adamantinoame tumorale ale pungii lui Ratke), foarte grave datorită evoluţiei lor endocraniene şi vârstei tinere,
- tumori maligne: adenocarcinoame,
- neurodendroglioame,
- colesteatoame.

Prin expansiunea în loja selară, hipofiza este comprimată, se produce atrofia ei şi apare insuficienţa hipofizară. La tabloul insuficienţei hipofizare se adaugă semnele sindromului tumoral.

3. Leziune infecto – inflamatorie: panhipofizite.

Avem antecedente infecțioase: septicemii severe, rezistente la antibiotice sau după meningo-encefalite.

Leziunile pot fi difuze sau localizate (abces hipofizar), când se va comporta ca o tumoră.

4. Lezarea tijei hipofizare: -prin leziuni degenerative,
   -neurochirurgie,
   -sarcoidoză.
5. Leziune iatrogenă:- postoperator în tumorile hipofizare, prin rezecția tijei hipofizare,
   - terapie anticoagulantă.
6. Leziune traumatică: prin 2 mecanisme:- smulgere de tijă hipofizară
   - apoplexie hemoragică.
7. Aplazii, displazii şi distopii adenohipofizare sau de şa turcică.
   - Şa turcică goală (empty sella) –prin displazie de cort selar când prin intrândul selar, sub acțiunea LCR se produce o herniere a țesutului arhnoidian a chiasmei şi nervilor optici, comportându-se ca o tumoră; fie un chist intraselar spart spontan şi atrofiat.
   - Distopie adenohipofizară – defect embrionar de dezvoltare a adenohipofizei, dezvoltându-se doar partea tuberală. Simptomatologia se remarcă prin: şa mică, nanism sau subnanism, pubertate întârziată sau eunucoidism, asociere cu alte malformații, cataracta (la tineri este displazică).
   - Displazia selară – şa mică nedezvoltată, nanism sau subnanism, deficit gonadic, gonadotrop, cataractă, chelie fronto-temporală

Altă clasificare se referă la predominanța simptomatologiei:

- insuficiență hipofizară globală cu sindrom hipoglicemic frecvent şi acut (se corectează rapid cu glucoză dar şi cu corticoizi), dar nu este exclusă şi o insuficiență somatotropă.
- forma anemică – anemii severe apar prin panhipofizii (formele apoplectice, vasculo-necrotice). Se corectează la terapie cu corticoizi. Este rezistentă la factorul intrinsec, fier şi B_{12}.
- cu tulburări nutriționale: sindromul adipozo-genital şi diabet insipid.

COMA HIPOFIZARĂ.

În evoluția unei panhipohipofizii pot surveni decompensări, iar în formele severe chiar comă.

Factorii declanşatori ai comei în hipohipofizii sunt:

- frig,
- infecții,
- deshidratare,
- hemoragii,
- accidente,

- întreruperea bruscă a corticoterapiei,
- utilizarea de ganglioplegice, morfină, barbiturice.

Mecanismele comei în insuficiența hipofizară sunt complexe:

1. hipoglicemia- când se administrează de urgență glucoză 33% 1 până la 3 fiole, apoi glucoză 10%,
2. hipovolemia-se administrează de urgență ser glucozat, ser clorurat 7‰, HHC inițial i.v. apoi im.
3. hipotermia-încălzirea bolnavului, administrarea de hormoni tiroidieni prin gavaj.
4. pot apare come hipertermice când este interesat şi hipotalamusul sau este o infecție, se administrează antitermice şi antibiotice cu spectru larg.
5. anemii severe mai ales după hemoragii-când pe o mână se administrează perfuzie şi pe cealaltă sânge, izo-grup, izo-Rh.

Diagnosticul comei în insuficiența hipofizară este foarte important.

Diagnosticul pozitiv al comei hipofizare trebuie să aibă în vedere următoarele aspecte:

- dacă este cunoscut hipofizar,
- dacă este însoțit, se va lua anamneza de la persoana însoțitoare,
- semne clinice ale insuficienței hipofizare: piele glabră, subțire, palidă, depilat pubo-axilar, aspect eunucoid, depigmentarea organelor genitale şi hipoplazia lor.
- investigații: VSH, hemoleucograma, dozarea tropilor hipofizari, dozarea cortizolului plasmatic, ionograma, glicemie.

În coma hipofizară apare hiposodemie, hiperpotasemie, hipovolemie, hematocrit modificat.

INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ GLOBALĂ (SINDROMUL GLINSKI-SHEEHAN-SIMMONDS)

Aspectul clinic al panhipopituitarismului adultului distinge 2 forme clinice: forma caşectică descrisă de Simmonds în 1914, şi forma fără pierdere ponderală descrisă de Sheehan în 1937. Această insuficiență globală a adultului se caracterizează prin insuficiență la nivelul tuturor tropilor secretați de adenohipofiză (somatotrop, tireotrop, adrenocorticotrop, gonadotrop), ceea ce va duce la insuficiențe glandulare periferice, astfel că simptomatologia dominantă este a glandei cel mai puternic afectată.

INSUCIENȚA HIPOFIZARĂ – FORMA CAŞECTICĂ. (SDR. SIMMONDS)

Habitusul. Bolnav slab, „piele şi os”, sfârşit de puteri, cu păr rărit, dinți căzuți,piele cenuşie şi pergamentoasă, aspect asemănător cu o „ mumie”.

Simptomul dominant este pierderea ponderală rapidă şi masivă 500g – 1000g într-o săptămână, uneori chiar 3-5kg. Se realizează prin topirea masei musculare şi adipoase. Se topesc proteinele din masa musculo-scheletică şi netedă, din structura viscerelor şi a ligamentelor de susținere, ceea ce duce la scăderea volumului muşchilor şi visceroptoză, precum şi rarefierea substanței osoase.

Semiologie clinică.

Tegumente: devin uscate datorită atrofiei glandelor sudoripare şi sebacee, subțiri prin deperdiție proteică, palide cu vascularizație superficială, pergamentoase, zbârcite. În formele anemice şi în cele cu predominență a insuficienței corticotrope tegumentele au aspect de piele de alabastru. Când predomină insuficiența tiroidiană colorația este carotenică, se plicaturează uşor, atârnând în falduri şi uneori cu o descuamație furfuracee.

Păr: lipsit de luciu, uscat rărit, subțire, cu alopecie în liminişuri sau difuză. Pilozitatea pubo-axilară este rărită sau chiar dispărută. Pilozitatea corporală este redusă. Sprâncenele sunt rare, căzute în ½ externă.

Unghii: subțiri, fragile, fără luciu, uneori cu micoze.

Facies: caracteristic, aspect scheletic, tras, depresiv, melancolic, cu rărirea sprâncenelor în ½ externă. Deperdiția adipoasă şi musculară fac ca depresiunile temporale să pară adâncite; obrajii, prin dispariția bulei Bichat se înfundă în spațiul dintre maxilare; buzele sunt subțiri; ochii adânciți în orbite, lipsiți de luciu; nas subțire, ascuțit narine pensate. Cavitatea bucală prezintă: mucoasă palidă, fără luciu, gingii retractate, limbă uscată, dinți erodați, murdari, cariați, căzuți; halenă fetidă.

Gât: subțire, cu sternocleidomastoidienii reliefați, ca nişte coarde.

Torace: turtit antero-posterior cu spații intercostale adâncite. Coloana vertebrală este cifotică cu conturirile vertebralor evidente.

Abdomen: escavat, pare lipit de coloana certebrală.

Bazinul: oasele bazinului, mai ales crestele, pubisul, sacrul sunt proeminente, calozitățile fesiere sunt dipărute.

Membre: subțiri, descărnate, articulații, apofize, reliefate.

Viscere: reduse în volum – microsplahnie generalizată; cord în picătură; ptoză generalizată, renală, intestinală, etc.

Organe genitale externe: hipoplazice. La femei: vulvă depigmentată, cu labii micşorate, netede, lipsite de faldurație, vagin cu mucoasa subțire, uscată, stricturat în 1/3 superioară; uter mic, involuat. La bărbați: penis, scrot reduse ca volum, depigmentate; testicole subinvoluate; reflex cremasterian diminuat sau chiar absent.

Caractere sexuale secundare: la femei sâni hipoplazici, areole mici, depigmentate, pilozitate pubo-axilară redusă. La bărbați se întâlneşte rărirea pilozității specific masculine, piele glabră.

Semne funcționale:

- astenie fizică şi psihică progresivă şi rapidă,
- adinamie,

- frilozitate permanentă,
- anorexie,
- tulburări dispeptice variate: plenitudine, balonări, grețuri, uneori vărsături, perioade de constipație alternând cu diaree, colici abdominale,
- tulburări cardio-vasculare: sindrom hipochinetic, bradicardie sinusală 50-60 bătăi/min, hipotensiune arterială, debit cardiac scăzut, viteză de circulație scăzută ceea ce va duce la un puls mic, depresibil, filiform;cianoza buzelor şi a extremităților, amețeli, fosfene, acufene.
- termoreglare deficitară, frilozitate şi chiar comă hipotermică.
- metabolismul glucidic: foame dureroasă, transpirații reci, suderând hipoglicemia, accidentul acut fiind coma hipoglicemică.
- secreția glandelor exocrine este scăzută: glandele sebacee determină lipsa luciului părului; glandele lacrimale prezintă hipolacrimație; glandele salivare induc prin hiposialie gura uscată cu halenă fetidă; glandele sudoripare produc uscarea tegumentelor; glandele mucoasei gastrice determină hipo-sau aclorhidrie, constipație.
- secreția lactată postpartum nu apare sau este săracă şi durează puțin.
- tulburări gonadale şi de dinamică sexuală:

a.la femei – au loc tulburări ale ciclului menstrual: bradimenoree, spaniomenoree, amenoree, care poate apare brusc postpartum, frigiditate,

b.la bărbați – tulburări în spematogeneză şi dinamica sexuală.

- cefaleea este constantă în cazul etiologiei tumorale.

INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ – FORMA FĂRĂ PIERDERE PONDERALĂ. (SINDROM SHEEHAN)

Prezintă simptome asemănătoare cu forma precedentă, dar cu anumite sublinieri:

- lipsesc modificările ponderale,
- lipsesc hipotrofiile viscerale,
- tegumentele sunt mai puțin modificate, sunt reci, aspre, uneori infiltrate, palid-ceroase, carotenice, dar niciodată pergamentoase, sau deshidratate.

Această formă este mai frecvent întâlnită postpartum şi este caracterizată prin:
- lactația nu apare,
- părul pubian ras la naştere nu mai creşte,
- menstra nu mai revine,
- glandele mamare sunt diminuate în volum,
- amenoree, fără fenomene vegetative.

Efectuând hipofiziograma se constată:

1. insuficiență gonadală secundară.

2. insuficiență tiroidiană secundară, la care se adaugă tiroida abia palpabilă sau chiar atrofie tiroidiană.
3. insuficiență corticosuprarenală secundară şi
4. se mai poate adăuga prezența diabetului insipid.

Semiologie de laborator

Investigațiile de laborator sunt identice pentru ambele forme ale insuficienței hipofizare globale.

I.*Investigații endocrine care evidențiază deficitul glandular periferic şi cauza sa hipofizară.*

1. Insuficiența gonadică:
   a. dozare 17 CS urinari / urina pe 24 ore, valori scăzute
   b. dozare testosteron glicuronid şi plasmatic, valori scăzute
   c. dozare estrogeni urinari şi plasmatici, valori scăzute
   d. dozare gonadotropi (FSH, LH) urinari – valori mici, ceea ce confirmă leziunea hipofizară
   e. proba de stimulare cu gonadotrofine: cresc valorile bazale ale testosteronului glicuronid şi plasmatic, estrogenilor urinari şi plasmatici, 17 CS urinari fapt ce confirmă locul leziunii..
2. Insuficiența corticosuprarenală:
   a. dozare 17 OH CS urinari / urina 24 ore,
   b. dozare cortizol plasmatic cu valori inferioare a 10µg%,
   c. proba de stimulare cu ACTH sau produşi similari (Cortrosyn® sau Synacten®) cu dozarea 17CS urinari, 17OH CS urinari, cortizolemia a căror valori se dublează, triplează față de valorile bazale, confirmând leziunea secundară corticosuprarenală,
   d. testul la Metopiron cu dozarea înainte şi după a 17CS urinari, este negativ, evidențiind absența rezervei de ACTH endogen.
3. Insuficiența tiroidiană:
   a. reflexograma achiliană valori peste 320 ms,
   b. metabolismul bazal scăzut,
   c. T_3, T_4 scăzuți,
   d. PBI scăzut,
   e. RIC scăzut,
   f. Testul Querido-test de stimulare cu TSH, duce la creşterea valorilor bazale a hormonilor tiroidieni, şi face diagnosticul diferențial între leziunea primară tiroidiană şi cea centrală, în favoarea celei din urmă.
4. Insuficiența hipofizară:
   a. dozări directe: - STH,
      - TSH,
      - ACTH,
      - FSH,
      - LH.

Aceste dozări ale tropilor hipofizari se realizează prin metode RIA şi evidenţiază deficitul lor direct proporţional cu gradul leziunii.

II. Examene de laborator care fac distincţia dintre leziunea hipotalamică şi hipofizară.

1. Testul de stimulare la TRH – răspuns pozitiv cu dozarea hormonilor circulanţi denotă leziune hipotalamică.
2. Testul de stimulare la LH-RH – test pozitiv, leziunea hipotalamică, cresc hormonii sexoizi plasmatici sau metaboliţii lor.
3. Testul la lizinvasopesină sau la CRH – stimulează ACTH, cu creşterea cortizolemiei, când hipofiza este intactă.

III. Examene indirecte:

1. glicemia: sub valori bazale, cu tendinţa la scădere mai ales în insuficienţele de hormon de creştere, cortizol, hormoni tiroidieni.
2. profil lipidic: colesterol, lipide, trigliceride – crescute mai ales în insuficienţa tiroidiană.
3. ionograma sanguină: Na, Cl scăzute, K crescut,
4. ionograma urinară: Na, Cl crescute, K scăzut..
5. hemograma: anemie
6. radiografia de craniu profil: poate evidenţia procesul tumoral.

Diagnostic diferenţial

- eunucoidism primitiv,
- mixedem primar
- boala Addison,
- come de alte etiologii,
- hipoglicemii prin hiperinsulinism,
- anemii de diferite etiologii.

Tratamentul.

I.*Profilactic*:

- asistenţa competentă a femeii gravide,
- prevenirea hemoragiilor masive intrapartum,
- combaterea promptă a colapsului,
- prevenirea şi tratarea imediată a coagulării vasculare diseminate.

II.*Curativ*:

- substituţia hormonală,
- elasticitatea dozelor în funcţie de necesitate,
- menţinerea statusului social al bolnavului.

Tratamentul curativ substitutiv se începe cu:

1. substituţia hormoilor corticosuprarenali, apoi
2. substituţia hormonilor tiroidieni, şi în final
3. substituţia hormonilor gonadici.

1.Substituţia hormonilor corticosuprarenali: se începe şi se bazează pe administrarea de glucocorticoizi în doze de 30-40 mg de cortizol. Ritmul de administrare va ţine cont de variaţia ritmică fiziologică a secreţiei de cortizol-ritmul circadian-şi anume 2/3 din doză diurn şi 1/3 nocturn. Se vor administra

doze mai mari la tipul constituțional longilin cu activitate intensă şi în cazul tratamentului cu fenobarbital şi difenilhidantoină care cresc metabolismul glucocorticoizilor. În schimb doze mai mici se vor administra la bolnavii în vârstă sau hipertensivi.

Ca preparate se folosesc:

- **Prednison®** (dehidrocortizon) 7,5 – 10 mg / zi în 2 prize.
- **Superprednol®** (metil fluoro-hidrocortizon) 0,5 – 1 mg /zi,
- **Diprophos®** (betametazonă) cu efect imediat, dar şi prelungit 1mg la 7 –14 zile,
- **Triamcinolon®** 4mg / zi.

Medicamentul de substituție se alege în funcție de accesibilitate, starea bolnavului şi efectul urmărit.

Echivalența dozelor: 20 mg cortizol=25 mg cotizon=5 mg prednison=5 mg supercortizol=4 mg triamcinolon=1 mg superprednol.

Referitor la capacitatea de retenție sodică, luând ca reper cortizolul şi cortizonul: prednisonul are capacitatea de 2 ori mai mică, iar triamcinolonul, diprophosul, superprednolul, practic nu au efect asupra retenției de sodiu.

Reperul imediat clinic ce evidențiază corectitudinea tratamentului este reducerea asteniei psiho-fizice şi creşterea apetitului.

Asociat la cei cu hipotensiune arterială se poate asocia terapia cu mineralocorticoizi:

- **Mincortid®** (dezoxicorticosteron acetat) 5 –10 mg im. la 5-7 zile,
- **Astonin®** sau **Florinef®** – 0,05 – 0,1 mg zilnic per os.

Se va urmări normalizarea tensiunii arteriale şi electroliții plasmatici. În caz de HTA, creştere ponderală cu 0,5 kg/zi, edeme, hipokaliemie se reduc dozele şi se distanțează până la anularea fenomenelor de supradozaj.

Se asociază terapia cu corticotrop sintetic : Cortrosyn® sau Synacten® 1mg im./ lună pentru a împiedica atrofia adrenală.

Terapia cu glucocorticoizi se va completa cu:

- hormoni androgeni – **Testosteron®** 25-50 mg la 6-8 zile,resuscită activitatea sexuală şi nu prezintă fenomene de virilizare.
- vitamine, în special vitamina C cu rol de potențare a efectului glucocorticoizilor,
- soluții acide pentru combaterea hipo sau anacidității.
- în caz de stress, infecții respiratorii, stări febrile, extracții dentare, intervenții operatorii doza de glucocorticoizi se va mări.
- în cazuri severe se va administra HHC până la 1000 mg/zi sau chiar mai mult în funcție de necesități.

Regimul alimentar va fi normo, sau hiperglucidic, normosodat sau hipersodat, cu evitarea consumului de conserve.

2. Substituția cu hormoni tiroidieni este importantă a se efectua, dar numai după cea adrenală. Se vor administra preparate de T_3 sau T_4 sau combinații ale lor, iar dozele vor ține cont de starea cordului. În caz de suferință coronariană se va

începe cu doze mici, crescându-se treptat şi asociat cu coronarodilatatoare (vezi tratamentul hipotiroidismului primar).

3. Substituția gonadică urmăreşte:
- menținerea caracterelor sexuale secundare,
- prevenirea osteoporozei şi aterosclerozei,
- abolirea simptomelor vasomotorii caracteristice carenței estrogenice.

Substituția gonadică se va face până la vârsta medie a ginopauzei 45-50 ani.

La femei se vor folosi combinații estro-progesteronice secvențiale. Etinilestradiol® 0,02-0,05 mg/zi timp de 21 zile, la care se adaugă Medroxiprogesteron® 10 mg/zi timp de 7 zile, din ziua a 15 – 21 zi de la administrarea estrogenilor. După 7-10 zile se reia administrarea. Dacă apare menstruația, tratamentul se reia din a 5-a zi. La femeile tinere, dacă se realizează troficitatea normală a tractului genital, capabil de a realiza nidarea, se poate încerca terapia cu inductori ai ovulație, gonadotropi umani FSH şiLF pentru a face posibilă sarcina.

La bărbați se administrează Testosteron® 25 mg la 6-8 zile.

INSUFICIENȚE HIPOFIZARE PARȚIALE.

Acestea pot fi:
- monotrope,
- bitrope
- disjuncte.

I. Insuficiențele hipofizare monotrope.

1.*Insuficiența hipofizară prin deficit de somatotrop* – la adult deficiența selectivă de STH nu are expresie semiologică somatică. Manifestările sale semiologice nu apar decât în contextul asocierii cu deficitul hormonului tireotrop şi/sau corticotrop, semnificând hipoanabolismul proteic şi lipidic. În schimb deficitul de STH se manifestă pregnant, singur sau în asociere cu alți tropi deficitari, în dereglarea homeostaziei glicemice.

2.*Insuficiența hipofizară prin deficit de tireotrop* – va determina la adult insuficiență tiroidiană centrală caracteriaztă prin: absența guşii, a edemului pretibial,etc.

3. *Insuficiența hipofizară prin deficit de adrenocorticotrop-Addisonul alb* – determină semnele caracteristice deficienței cortizolice: astenie, grețuri, vărsături, hipotensiune arterială, hipoglicemie, lipsa melanodermiei; deficiențele de hormoni sexoizi corticosuprarenali determină semne ale hipoanabolismului proteic şi al deficitului de sexualizare.

4. *Insuficiența hipofizară prin deficit de gonadotropi* – determină la femeie dereglări de ciclu menstrual, în final amenoree şi sterilitate, iar la bărbat tulburări de spermatogeneză. La ambele sexe se produce involuția caracterelor sexuale secundare, a organelor genitale externe şi tulburări de dinamică sexuală.

5. *Insuficiența hipofizară cu deficit de melanotrop* – va determina decolorarea: tegumentelor, mucoaselor, areolelor şi mameloanelor, a liniei albe abdominale,

organelor genitale, depigmentarea cicatricilor, etc. De asemenea scade rezistența la iradierile corpusculare favorizând apariția radiodermitelor.

II. Insuficiența hipofizară bitropă.

Mai frecvente gonado-tiroidiene, le întâlnim mai ales în tumorile hipofizare nesecretante (mai ales cromofobe) uneori luând aspect mixt, şi hipotalamic, dând mai frecvent sindromul adipozo-genital, cu hipotiroidie secundară.

De obicei, insuficiența hipofizară bitropă,indiferent de etiologie poate prezenta o etapă de debut în care deficitul tiro-gonadic să fie asociat şi cu un hipocorticism mascat, deci bolnavul se va investiga şi pe linie CSR.

III. Insuficiența hipofizară disjunctă.

Sunt sindroamele determinate de insuficiența pe unii tropi şi hipersecreție pe alți tropi.

SINDROMUL AMENOREE-GALACTOREE

Definiție. Este determinat de insuficiența gonadotropă, frecvent şi tireotropă, însoțite de hiperprolactinemie.

Etiologie. Tumoră hipofizară secretantă de prolactină.

Forme clinice. Sindromul amenoree-galactoree se prezintă sub 3 forme clinice:

1. sindrom amenoree – galactoree postpartum este sindromul Chiari-Frommel, este însoțit de tulburări psihotice şi malnutriție.
2. sindromul amenoree – galactoree d'amble sau sindromul Aragonz del Castillo, sindrom care se realizează datorită unui deficit de LH-FSH şi creşterea prolactinei, cu insuficiență tireotropă asociată.
3. sindromul Forbes-Albright – sindrom amenoree –galactoree la femei cu şa turcică mărită de o tumoră hipofizară.

Etiopatogenie. Realizarea unei insuficiențe gonadotrope cu hiperprolactinemie, se produce prin 2 mecanisme:

a).tumoră secretantă de prolactină – prolactinom, care în exces inhibă gonadotrofinele, iar macroadenomul comprimă țesutul hipofizar şi apare insuficiența gonado-tireotropă, care este cauza cea mai frecventă a sindromului amenoree-galactoree, şi dacă adenomul este voluminos, apar fenomene de compresiune mecanică, caracteristice sindromului tumoral hipofizar.

b).prin sevrajul acțiunii PIF unde celulele prolactinice din adenohipofiză eliberate de inhibiția PIF-ului produc hiperprolactinemie, care inhibă gonadotrofinele. Această lezare a funcției PIF-ului se poate realiza prin:

- tumori hipofizare nesecretante mari (macroadenoame) şi care prin expansiunea lor compresează tulpina hipofizară, ca o rezecție de tijă.
- prin leziuni hipotalamice primitive (hipohipofizii secundare).
- prin traumatisme, tumori ale ventricolului III.
- prin empty sella.

Dacă am avea PIF, în sindromul amenoree-galactoree, beneficiul ar fi nu numai combaterea deficitului ci şi dispariția prolactinomului.

Semiologie clinică. Sindromul hiperprolactinic este determinat de secreția în exces a prolactinei, manifestată clinic prin 2 sindroame:

La femei:

1. sindromul mamar care la femei se manifestă prin:
   - galactoree-secreție lactată sau lactescentă mamelonară, survenită în afara sarcinii sau alăptării; secreție care poate fi spontană sau provocată prin exprimarea mamelonului; din punct de vedere cantitativ secreția poate fi redusă la câteva picături sau abundentă, uneori în jet; de obicei este bilaterală.
   - modificări ale sânilor: pot fi normali sau hipertrofiați; cu sau fără desen vascular; cu sau fără senzație de tensiune.
2. sindromul gonadic: urmează după apariția galactoreei, rareori o precede, şi constă în:
   - dereglări de ciclu menstrual, până la amenoree.
   - involuția tractului genital, vagin, uter hipoplazice.

La bărbat:

1. sindromul mamar manifestat frecvent prin ginecomastie.
2. sindromul gonadic – fără o patologie precizată, eventual tulburări de dinamică sexuală.

Semiologia de laborator. Investigațiile sunt orientate spre evidențierea modificărilor hormonale şi eventual cauzele sindromului.

a. Dozarea prolactinei: valori mult crescute

Valori normale: la femei 0-20 ng/ml,
la bărbat sub 10 ng/ml.

b.Testul de supresie la L-DOPA, 500 mg, administrată per os, cu dozări ale prolactinei la 15-20-30-60-120-180 minute. Normal se produc scăderi ale prolactinei mai mult de 70%, cu maxim la 180 minute.

c.Testul de stimulare cu TRH , i.v 200-400 μg. Normal după 30' valorile prolactinei cresc net. În prolactinom răspunsul este nul sau moderat..

d. Dozarea gonadotropilor urinari – modificări nesemnificative.

e. Dozarea estrogenilor şi complexului pregnandiol, sunt scăzuți în cazuri cu amenoree.

f. Radiografia de şa turcică-obligatorie.

g.Tomografie computerizată.

Atenție! Între simptomatologia clinică şi cea de laborator nu este paralelism în cadrul sindromului de amenoree-galactoree. PRL poate fi normală, iar la testul de stimulare cu TRH să avem o creştere explozivă, sau alteori hiperprolactinemia să nu producă nici o simptomatologie clinică.

Secreția în exces a PRL este consecința blocării PIF-ului. Secreția PIF-ului este stimulată de dopamină, iar inhibiția lui poate fi produsă de o serie de factori care dereglează funcția hipotalamusului sau inhibă sinteza de DOPA, determinând hiperprolactinemie:

I.dereglări hipotalamice:

1. funcționale:

- SNC : stress
- endocrine: tiroida, corticosuprarenala, gonade

2. mecanice tumorale:
   - tumori supraselare
   - tumori hipofizare secretante sau nesecretante
   - empty sella
3. stimulări nervoase periferice:
   - mamare: sucțiune, tumori
   - extramamare: zona zoster toracică, intervenții chirurugicale pe torace.

II.hormoni:

- estrogeni,
- insulină,
- TRH.

III. droguri:

- neuroleptice: rezerpină, fenitoin,
- apomorfina,
- opiacee,
- antiepileptice,
- antiparkinsoniene,
- digitala.

Diagnostic pozitiv.

- anamneză corectă,
- dozarea PRL, valori peste 100 ng/ml
- examen neuroradiologic,
- teste de stimulare.

Diagnostic diferențial.

Diagnosticul diferențial se face cu alte hiperprolactinemii:

1. medicamentoase:
   a. blocanți ai receptorilor dopaminergici: haloperidol, fenotiazine, metoclopramid,
   b. rezerpină,metildopa,
   c. estrogeni,TRH.
2. leziuni hipotalamice sau ale tijei hipofizare:
   a. craniofaringiom, pinealom,
   b. granuloame: sarcoidoză, granulom eozinofil, meningita TBC,
   c. secțiunea tijei: traumatisme, compresie.
3. tumori hipofizare cu secreție ectopică de PRL
4. hipotiroidism primar
5. insuficiența renală,
6. insuficiența hepatică.

Evoluție.

Sub tratament se reduce volumul tumorii, simptomatologia dispare, fiind posibilă chiar sarcina.

Tratament.

Tratamentul adenomului hiperprolactinic are drept obiective:

1. îndepărtarea sursei de prolactină, respectiv a celulelor adenohipofizare secretante de PRL.
2. punerea lor în repaus.

1.Îndepărtarea sursei de prolactină se realizaează prin următoarele mijloace:

a. Chirurgical: prin hipofizectomie transfrontală sau transsfenoidală.
b. Radioterapie: raze Roentgen de înalt voltaj: 14000-16000 r.
c. Distrugere chimică: bromocriptina cu efect antiprolactinic sigur, iar în doze mari, cu un presupus efect citolitic.

Rezultatele uneori sunt ineficiente motiv pentru care se indică dozarea periodică a PRL, care dacă va depăşi 30 ng/ml impune noi măsuri terapeutice:

- dacă apare postchirurgical se indică Rx terapia sau administrarea de bromocriptină,
- dacă reapare după Rx-terapie se recomandă altă cură de Rx-terapie plus bromocriptină, considerată şi cea mai eficientă metodă.

2. Punerea în repaus a celuleor secretante de PRL se bazează pe acțiunea PIF de a inhiba secreția de PRL.

Ca substanță „ princeps” de agonist dopaminergic se înscrie bromocriptina.

Bromocriptina face parte din grupul ergopeptinelor, alcaloizi extraşi din secara cornută. Antagonizează PRL blocându-i receptorii şi inhibându-i astfel sinteza şi excreția. Efectul este potențat de inhibitori ai receptorilor estrogenici (Tamoneprin®). Efectul bromocriptinei este antisecretor şi antitumoral – citonecrotic mai ales pentru celulele prolactinice. Efectul antiprolactinic este pozitiv în toate formele de hiperprolactinemie, iar în tumori este independent de volumul acestora. Ca efect antiprolactinic doza de 5 mg până la 25 mg normalizează prolactinemia. Ca efect antitumoral sunt necesare doze mai mari 10-30 mg/zi, şi durată lungă, cu efect tranzitoriu, pe durata tratamentului. Se începe tratamentul cu doze mici 1,25 mg, se administrează seara şi se creşte progresiv cu 1,25 mg/săptămână., până la doza maximă de 100 mg/zi. Preparate: **Bromergocriptină®** tb 2,5 mg; **Pravidel®** tb. de 5 şi 10 mg; **Parlodel®** tb. 2,5 şi 5 mg.

Alte preparate utilizate, dar fără o eficiență deosebită sunt: Pergolide®, Lisuride® şi Cabergolina® ce poate fi administrată bisăptămânal.

INSUFICIENȚELE HIPOFIZARE SECUNDARE

Hipohipofiziile secundare sunt insuficiențe endocrine globale, parțiale, disjuncte, în care adenohipofiza nu este lezată primar, iar insuficiența se produce prin deficitul controlului hipotalamic, mai ales pe sistemul peptidergic.

Avem 2 categorii:

1. lezionale:

- leziuni vasculo-necrotice în hipotalamus (traumatism, fractură de bază de craniu cu hemoragie),
- ligatura carotidei în anevrism carotidian,
- după accident vascular la vârstnici, după meningite, encefalite, gome sifilitice, etc.

2. iatrogene:
   - abuz de anticoncepționale, cu secreție de progesteron, estrogeni, gonadotrofine scăzute,
   - nu este exclus ca sterilitatea secundară la drogomanie să se datoreze tot efectului blocant ale acestor droguri la nivel hipotalamic.

Semiologie clinică.

Clinic apare un sindrom neurologic după localizarea leziunii:

- lezarea centrului sațietății determină foame, lezarea controlului lipolizei şi lipogenezei poate realiza aspectul obezității, a bulimiei, realizând în final sindromul adipozo-genital.
- dacă nu este lezat centrul sațietății, apar formele caşectice-caşexii anorexigene,

Se impune diagnosticul diferențial cu anorexia psihogenă unde la debut nu prezintă tulburări funcționale hipofizare, ciclu menstrual prezent, pilozitate normală, etc. Apare la femei cu coeficient comportamental histeroid. Tratamentul acestor femei constă în psihoterapie, hrănire artificială plus insulină, hormoni anabolizanți, psihanaliză.

Dar şi anorexia nervoasă de durata poate produce secundar şi insuficiențe hipotalamo-hipofizare. Poate fi întâlnit şi diabetul insipid, tulburări ale somnului; perioade de hipersomnie alternând cu insomniii, cu crize epileptice, de hipertermie, cu bufeuri de căldură alternând cu frilozitate.

Se mai pot întâlni hipohipofizii secundare funcționale fără factor etiologic: apar în tulburările de creştere, pubertate întârziată; hipohipofizii secundare nutriționale datorate aportului deficitar şi prelungit de proteine şi/sau lipide, ceea ce duce la deficitul hipotalamo-hipofizar.

INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ A COPILULUI (NANISMUL HIPOFIZAR)

Dacă deficitul de STH la adult, nu se semnalizează clinic, decât prin fenomenele induse de insuficiența altor tropi hipofizari, la copil, însă, deficitul de STH, hormon necesar creşterii, va determina în primul rând tulburări în creşterea lor staturală.

În funcție de nivelul de STH şi de vârsta la care apare maladia, la copil, se va ajunge prin gradații la hipotrofii staturale, în care insuficiența de STH este mai mult suspicionată decât confirmată clinic. Vom vorbi de hipotrofie staturală când talia individului este sub limita inferioară a normalului, iar când depăşeşte sub 20% media staturală vom vorbi de nanism, în final talia va fi de 130-140

cm. La această insuficienţă staturală, se adaugă încă un caracter important şi anume armonia existentă între dezvoltarea segmentelor corpului.

Definiţie.

Nanismul hipofizar este o microsomie generalizată, având drept simptom principal hipotrofia staturală marcată şi armonică.

Etiologie.

Etiologia nanismului hipofizar:

I. 1. leziuni primitive:

- distructive ale hipofizei, în special craniofaringiomul (tumoră crescută pe resturi embrionare hipofizare nesecretante).
- infecţii hipofizare,
- traumatisme craniene,
- agenezii hipofizare.

2. leziuni secundare: tulburări în funcţionalitatea hipotalamo-hipofizară, deci în hipotalamusul endocrin:

- tumoră cerebrală,
- tumoră hipotalamică,
- distrugere infecţioasă,
- distrugere inflamatorie,
- distrugere genetică.

3. lipsa de receptivitate periferică pentru STH (lipsesc somatomedinele), vom avea deci nanism cu insuficienţă de STH, şi nanism cu STH prezent normal, dar somatomedine absente - nanism Laron.

II. defect congenital de somatotrop.

III. malformaţii, anomalii congenitale de morfogeneză a individului şi malformaţii ale celulelor secretante de GH şi ale hipofizei întregi. (disgenezie, agenezie, hiperplazie, hipertrofie).

Simptomatologie clinică.

Simptomele clinice cuprind:

1. fenomene de insuficienţă hipofizară,
2. fenomene tumorale mecanice, în caz de etiologie tumorală.

Fenomenele de insuficienţă hipofizară pot interesa: STH-ul în exclusivitate, sau STH împreună cu alţi tropi hipofizari, gonadotropi, sau şi tireotropi şi corticotrop.

Forme clinice.

Nanismul se poate prezenta sub mai multe forme clinice:

1. Nanism hipofizar clasic pur, exclusiv cu manifestări clinice de insuficienţă a STH.
2. Nanism hipofizar cu infantilism sexual, la care pe lângă semnele insuficienţei de STH avem şi cele de insuficienţă gonadică.
3. Nanism hipofizar cu hipotiroidie, şi cu manifestări de insuficienţă tiroidiană.
4. Nanism hipofizar cu insuficienţă corticotropă.

5. Nanism hipofizar cu infantilism sexual, hipotiroidism şi insuficienţă corticosuprarenală, deci deficienţă de somatotrop, tireotrop, gonadotrop şi corticotrop.

Manifestările clinice, în toate cazurile sunt în raport cu intensitatea deficitului de trop hipofizar.

NANISMUL HIPOFIZAR CLASIC PUR

Habitus.Subiectul este asemănător cu un subiect normal dar miniaturizat: statură foarte mică, proporţională, cu facies şi mişcări vioaie.

Sistem muscular: normal dezvoltat în raport cu talia.

Sistem osteo-articular: delicat, gracil, proporţionat aparent, prin menţinerea raportului normal dintre segmente.

Ţesutul adipos: normal dezvoltat în raport cu înălţimea.

Tegumentele: subţiri, fine, palide, transparente, apar frecvent pe faţă efelide, dispersate sau concentrate " în fluture", uneori apar nevi pigmentari, angioame, frecvent acrocianoză.

Pilozitatea scalpului: fină, mătăsoasă.

Ritmul creşterii: creştere încetinită şi prelungită dincolo de vârsta cronologică. Rămânerea în urmă devine sesizabilă după vârsta de 2 ani şi mai evidentă, odată cu înaintarea individului în vârstă, ajungând în final la o înălţime de 120-150 cm. Hipotrofia staturală va fi cu atât mai pronunţată, cu cât încetinirea creşterii a survenit mai timpuriu şi ritmul a fost mai lent.

Tulburări de diferenţiere:

- diferenţierea dentiţiei: apariţia primei dentiţii întârzie, ritmul de creştere a dinţilor este dereglat: unii muguri dentari apar normal, alţii nu apar, alţii se dezvoltă lent. Rezultă un amestec de micro şi normodentiţie şi lipsuri dentare.
- diferenţierea motorie este normală: vor ţine capul la timp, merg la timp, etc.
- diferenţierea psiho-intelectuală: este de asemenea normală, corespunzătoare vârstei cronologice şi nu taliei.
- greutatea este proporţională taliei.

În ansamblu este un nanism armonic realizat prin menţinerea normală a raporturilor: - dintre segmente,
- dintre talie şi greutate,
- dintre dezvoltarea psiho-intelectuală şi vârsta cronologică.

Simptomatologie clinică.

Subiectiv: cefalee, în caz de etiologie tumorală hipofizară sau cerebrală.

Obiectiv:

Extremitatea cefalică: cap mic, brahicefal, rotund, dar proporţional de mic cu talia. Se menţine proporţionalitatea dintre etajele feţei: frontal, respirator, digestiv, cu unele sublinieri: va fi mai marcată rămânerea în urmă a creşterii mandibulei, care este mică, retrognată, cu bărbia ştearsă.

Ochii sunt apropiați (prin rămânerea în urmă a dezvoltării oaselor frontale), mici, expresivi, vioi.

Piramida nazală puțin dezvoltată, rădăcina nasului este înfundată, nas cârn.

Cavitatea bucală slab dezvoltată, mică, cu arcadele dentare slab dezvoltate, ceea ce determină vicii de implantare a dinților, dinții se vor încăleca, răsuci, dedubla, rezultând o multitudine de malformații ale aparatului dentar, cu atât mai pronunțate cu cât insuficiența de STH este mai precoce.

Oasele malare, arcadele sprâncenoase sunt şterse, iar faciesul are aspect gracil.

Tegumentele feței sunt subțiri, cu efelide, se plisează timpuriu în cute fine, rezultând un aspect de îmbătrânire precoce.

La măsurătorile antropometrice, dimensiunea capului este mai mică față de trunchi - microcefalie.

Gâtul: subțire, delicat din cauza vertebrelor slab dezvoltate, pare firav şi alungit.

Toracele: lung, îngustat şi turtit antero-posterior, fără reliefuri pronunțate, stern, claviculă slab dezvoltate, la fel omoplații, schițând ades scapulae allata.

Bazinul: este îngust,

Membrele: extremitățile distale (mâini şi picioare), sunt mai mici, în raport cu restul corpului. – acromicrie.

Organe genitale externe: deşi mici sunt proporționale cu talia.

Modificări viscerale somatice constau în micşorarea lor în raport cu talia - microviscerie.

Alte elemente de diagnostic sunt semnele osoase: apariția în raport cu vârsta cronologică a nucleilor de osificare, cu un foarte mic decalaj.

Tipurile de nanism în care este implicată hipofiza variază într-o gamă foarte largă. Numai nanismul esențial apare la naştere sub talia normală. O insuficiență hipofizară a copilului se poate manifesta de la 5 luni în sus până la 14-15 luni. Cu cât apare mai precoce, masivul facial va fi într-o mai mare suferință. Dacă apare mai târziu nu mai găsim microdonție şi alte modificări dentare.

În evoluție, dacă avem doar deficit de STH la pubertate, subiectul îşi face pubertatea la vârsta cronologică, şi dezvoltarea se face normal – este nanismul hipofizar pur. În nanismul hipofizar, cu insuficeință gonadotropă la pubertate putem avea diferite grade de insuficiență gonadotropă:

- note de eunucoidism cu nanism, vârsta pubertății este atinsă, depăşită şi în continuare nu apare nici un semn de sexualizare.
- sau o pubertate întârziată şi incompletă, în care individul nu-şi atinge norma de sexualizare normală. Aici cartilajele de creştere rămân deschise dincolo de vârsta cronologică. În aceste cazuri, apropierea de vârsta pubertății nu este însoțită de fenomenele de accelerare a creşterii ca la pubertatea normală.

La ambele sexe trăsăturile macroschele sunt mai accentuate, iar paniculul adipos tinde să se dezvolte progresiv spre obezitate moderată cu caracter ginoid. Alteori, insuficiența hipofizară se asociază cu insuficiență tireotropă, când pe lângă nanism, apare insuficiența tiroidiană secundară, care dacă este precoce, punctele de osificare sunt întârziate, tegumentele sunt groase, aspre, reci, carotenodermice mai evident în podul palmei, dezvoltarea psihosomatică încetinită şi întârziată. Asocierea insuficienței de STH cu insuficiență corticotropă (care nu este atât de gravă ca în cele primitive), va determina pe lângă nanism, astenie, dar mai ales hipoglicemie care poate fi elementul principal de manifestare clinică (şi manifestată clinic prin vărsături, lipotimie, convulsii).

Rezultă din cele expuse mai înainte, că insuficiența hipofizară a copilului poate fi:

- insuficiență hipofizară STH exclusivă, mai rară;
- insuficiență STH cu insuficiență: globală tireotrop,
  corticotrop
  gonadotrop
  parțială.

În insuficiența hipofizară pluritropă însă, la copil dominanța clinică este a STH.

Semiologie de laborator.

1.*Teste de laborator utilizate în scopul de a stabili deficitul hipofizar al secreției de STH sau alți tropi hipofizari*:

A) teste privind funcția hipofizei:

a. dozarea STH seric: valoare are numai în cazul în care este scăzut (adică 8% din nanisme).
b. Dozare somatomedinelor: somatomedina C sau IGF1
c. Testul hipoglicemiei provocate prin insulină, rămâne negativ ăn nanismul prin deficit de STH: valorile STH-ului rămân nemodificate după stimularea hipotalamo-hipofizară determinată de hipoglicemie.
d. Testul la arginină, glicocol, L-Dopa, glucagon cu aceleaşi interpretări ca la testul anterior.
e. Dozare TSH seric şi testul de stimulare cu TRH sunt normale în nanismele pure şi scăzute în nanismele hipofizare cu insuficiență tiroidiană.
f. Dozarea urinară a gonadotropinelor, dozarea RIA a LH, FSH ce arată valori normale sau uşor scăzute în raport cu vârsta cronologică, în cazul nanismului hipofizar pur; valori scăzute la dozările bazale şi răspuns negativ în probele de stimulare în cazul nanismuluui hipofizar cu infantilism sexual.
g. Dozarea ACTH plasmatic: dozat RIA valorile sunt scăzute în nanism hipofizar cu insuficiență corticosuprarenală, iar testul la Metopyron-exploatează integritatea axului hipotalamo-hipofizar

(rezervele de ACTH în condiția normalității morfologice a CSR se blochează sinteza de cortizol cu defrânarea secreției de ACTH ce stimulează sinteza precursorilor suprarenali, care se dozează prin 17-Oh urinari) este negativ.

B) Teste morfologice ale hipofizei:

a. Radiografia de şa turcică: aspect diferit în caz de adenom hipofizar intraselar sau extraselar.(vezi sindromul tumoral hipofizar).
b. Radiografia de craniu: evidențiază sechele de meningite tuberculoase, leziuni de hidrocefalie, craniostenoză şi alte aspecte incriminate în etiologia nanismelor hipofizare.

2.*Particularități ale tulburărilor de creştere*.

Acestea se apreciază prin:
- morfogramă
- vârstă dentară.
- vârstă osoasă

a.**Morfograma** stabileşte:

- înălțimea reală a nanismului hipofizar, vârsta căreia îi corespunde şi abaterea față de vârsta cronologică.
- Raportul dintre diverşi parametri morfologici:
  - Normal în nanism pur, cu elemente de macroskelie,
  - Spre eunucoidism în nanismul hipofizar cu infantilism sexual unde apare şi dizarmonie între perimetrul bazin-umeri.

Morfograma dă referințe asupra ritmului de încetinire a creşterii, durata creşterii şi modificările morfotipului în raport cu vârsta. Ea arată că în nanismele hipofizare rata creşterii în raport cu vârsta este mult diminuată, durata creşterii prelungită şi că elementele infantile ale somatotipului se mențin şi la adult.

b.**Vârsta dentară**: la naştere mugurii dentari sunt formați, dar ritmul dezvoltării lor față de vârsta cronologică este întârziat.

c.**Vârsta osoasă**: se determină prin nucleii de osificare:

- În nanismul pur: vârsta de apariție a nucleilor de osificare este în general respectată, dar ritmul lor de dezvoltare este lent. Închiderea cartilajelor de creştere se prelungeşte dincolo de vârsta închiderii fiziologice, fenomen mai accentuat în nanismul hipofizar cu insuficiență gonadotropă, iar apariția nucleilor de osificare este mult întârziată în nanismul hipofizar cu insuficiență tiroidiană. În nanismul hipofizar nucleii de osificare sunt mai mici, momentul de apariție este normal, iar orice întârziere indică hipotiroidism.
- În mixedemul congenital avem întârzierea apariției şi dimensiuni diminuate ale nucleilor de osificare. Absența acestui element contestă mixedemul congenital. Se mai asociază cu disgenezii epifizare ale oaselor lungi.
- În hipertiroidismul la copil se constată precocitatea apariției nucleilor de osificare, oprire prematură a creşterii prin difernțiere osoasă precoce şi prin închiderea înainte de termen a cartilajelor de creştere.

- În sindromul adrenogenital: vârsta osoasă corespunde unei vârste cronologice mai mari. După o perioadă rapidă de creştere, apare hipotrofia staturală ca urmare a sudării precoce a cartilajelor de creştere.

3.*Alte investigații*:

- Glicemia a jeune-tinde spre valori inferioare ale normalului.
- Testul de toleranță la glucoză: bun
- Testul de toleranță la insulină: scăzut.
- Metabolismul proteic: bilanț azotat negativ.
- Metabolismul lipidic: colesterol uşor crescut în cel pur; şi mai mare în cel cu hipotiroidism

Diagnosticul pozitiv.

- dezvoltarea somatică,
- dezvoltarea psihică: inteligența este aproape normală, excepție fac cei la care coexistă unele leziuni cerebrale. Pacienții cu infantilism psihic şi comportament pueril sunt timizi şi retraşi.
- tulburări hipotalamice: uneori putem avea asociere de obezitate discretă şi diabet insipid.
- semne de sindrom tumoral intracranian.
- dozări hormonale ale tropilor hipofizari: teste bazale şi dinamice.
- explorări radiologice,
- particularități ale tulburărilor de creştere.

Diagnosticul diferențial.

Nanismul hipofizar clasic pur este rar: 7-10% din totalul nanismelor. Astfel diagnosticul diferențial al nanismului clasic pur se va face cu nanisme endocrine şi neendocrine.

I.*Nanisme endocrine*:

1. Nanismul tiroidian: dizarmonie, deficit intelectual grav.
2. Precocitatea sexuală: hipersecreție de gonadotropi, este nanismul hipergonadotrop descris de Parhon.
3. Pseudoprecocitatea sexuală: secreție excesivă de androgeni adrenali din sindromul adrenogenital. În prima etapă ritmul creşterii este accelerat, copiii depăşesc normalul ca înălțime; concomitent are loc maturarea osoasă precoce rezultând un nanism dizarmonic.
4. Pubertatea întârziată: creştere deficitară tranzitorie.
5. Diabet pancreatic netratat sau incorect tratat determină nanism, infantilism, adipozitate, hepatomegalie.
6. Hipoparatiroidism cronic: alterează creşterea prin metabolismul fosfo-calcic.
7. Nanism genetic: la naştere greutate mică cu deficit de STH şi se maturizează în timpul adolescenței.
8. Nanism Laron: lipsa de somatomedine
9. Sindrom Turner: agenezia gonadei cu plurimalformații de origine genetică, STH normal, dar receptivitatea cartilajului de creştere este scăzută.

10.Pseudohipoparatiroidismul.

II.*Nanisme neendocrine*:

1. Întârzieri constituționale a creşterii şi dezvoltării, nu există deficite glandulare periferice, GH este normal după stimulare.
2. Nanism prin privare psiho-socială: GH este sub normal, dar se normalizează după remedierea noxei psiho-sociale.
3. Nanism renal: somatomedine scăzute, STH normal.
4. Boli cardio-vasculare,
5. Boli hematologice,
6. Boli nutrițional metabolice,
7. Boala celiacă cu remisiuni: dieta este cea hotărâtoare.
8. Condrodistrofii cu forma gravă de acondroplazie.

Tratament.

Tratamentul nanismului hipofizar este complex.

-Tratament etiologic: posibil când se cunoaşte factorul cauzal. Ex. tumoră hipofizară.

-Tratament patogenic: tratament important, care are următoarele obiective:

a. corectarea tulburărilor de creştere.
b. corectarea tulburărilor endocrine asociate.

a.Corectarea tulburărilor de creştere:

Administrarea exogenă a STH, tratament ideal, întrucât prin lipsa lui în nanismul hipofizar este afectată atât creşterea în lungime a oaselor, cât şi anabolismul proteic al masei somatice.

Administrarea exogenă de STH impune:

- prezența cartilajelor de creştere şi eficiența lui la acest nivel,
- se va administra numai dacă sunt deschise cartilajele de creştere, altfel este inutil, la fel cum va fi inutil dacă somatomedinele sunt absente sau în afecțiuni ale cartilajului- condrodistrofie.

Rezultat: în primul an are loc o creştere de 8 – 12 cm, iar în următorii ani se produce o încetinire a ritmului de creştere.

Preparate:

- fie STH extras din hipofize umane,
- fie sintetizat de Escherichia coli căreia i s-a grefat gena umană de sinteză a STH.

Preparate din hipofiza umană (somatotrofine umane):

- **Grom®** 2 I.E/zi 6 zile / săptămână.
- **Nanhormon®** 0,05 I.E./kg corp
- **Asellacrin®** 2 U.I de 3ori/săptămână.

Administrarea lor este interzisă în momentul actual datorită posibilității apariției bolii Creutzfeldt-Jacob.

Preparate din Escherichia coli:

- **Humatrop®:** fiole de 5mg somatotropin; se administrează 0,06 mg/ kg corp im. de 3ori/săptămână.
- **Norditropin®**: 0,07-0,1 UI/kg corp, 6-7 zile/săptămână.

- **Protropin®:** fiole a 5 mg.

Contraindicații administrării STH:
- în tumori intracraniene cu semne de activitate,
- nu se administrează în paralel cu hormonii gonadici, deoarece antagonizează efectele STH la nivelul cartilajelor de creştere şi le grăbesc închiderea.

Se administrează în doze mici anabolizante de tipul: **Decanofort**®, **Naposim**®, **Norbetalon**®.

Preparatele amintite sunt greu de găsit şi în lipsa lor se recurge la următorul tratament:
- Administrarea în doze mici a hormonilor tiroidieni, ei potențând efectul STH-ului la nivelul cartilajelor.
- Dacă pubertatea nu s-a instalat vom încerca întârzierea ei. Se va administra doze foarte mici de hormoni gonadici, înainte de pubertate, ei activând efectul STH (se produce fenomenul ajungerii din urmă). Dacă a depăşit vârsta pubertății, numai dacă cartilajele de creştere sunt deschise, se încearcă stimularea creşterii, iar dacă sunt închise se va urmări sexualizarea normală prin administrarea de hormoni gonadici.
- Se mai foloseşte insulina în microşocuri care stimulează descărcări de STH şi anabolismul în doze foarte mici.

b. Corectarea tulburărilor endocrine asociate se realizează cu preparate specifice fiecărei patologii.
- insuficiența tiroidiana se corectează cu tratament substitutiv tiroidian, hormoni tioidieni.
- Insuficiența gonadică: se vor adminstra hormoni gonadici, cu condiția ca vârsta pacientului să fie compatibilă cu sexualizarea sa.
- Insuficiența corticotropă: va beneficia de corticoterapie, dar atenție hormonii corticosuprarenali pot limita rata creşterii.

TIROIDA

Glanda tiroidă a fost preocuparea savanților încă din secolul XVI de la Vesalius 1543 care a descris-o prima dată. În 1606 Paracelsus face legătura între cretinism şi glanda tiroidă şi încearcă prima descriere a hipotiroidismului. Numele glandei a fost dat de Wharton 1614-1673 după termenul grec „thureos”. Mergând mai departe în decursul anilor care sunt de referință prin cercetările efectuate asupra glandei tiroide amintim pe Parry, care a descris în 1786 hipertiroidismul, iar în 1840 Basedow descrie boala caracterizată prin hipertrofie tiroidiană, tireotoxicoză şi exoftalmie, formă clinică de hipertiroidism care îi poartă numele; Baumann 1896 arată că iodul este constituent al tiroidei, iar în 1899 Oswald reuşeşte izolarea tiroglobulinei. Bineînțeles cercetările asupra glandei tiroide au continuat şi în secolul XX când Kendal 1914 purifică şi cristalizează tiroxina, Harington 1926 descrie structura chimică a tiroxinei, iar în 1952 două grupuri de cercetători descoperă triiodtironina; în 1927 trebuie să amintim descoperirea TSH-ului în hipofiză de către Smith, iar izolarea TRH şi sinteza lui a fost făcută în 1970 de Guillemin şi Schally. În 1929 Parhon şi soții Derevici descriu corpusculul postbrahial – echivalentul celulelor parafoliculare C ale tioridei care produce o substanță hipocalcemiantă; izolarea calcitoninei fiind realizată de Coop în 1962. Iodul a fost considerat ca şi cauză dar şi tratamentul guşei în 1820 de Coindet, iar cercetările au fost preluate de alți savanți de-a cursul anilor. În 1940 s-a introdus iodul radioactiv în evaluarea clinică a funcției tiroidiene de Hertz, Roberts, Evans, Means, iar în 1942 Hamilton şi Lawrence introduc iodul radioactiv în terapeutică.

Patologia tiroidei ocupă primul loc în ansamblul endocrinopatiilor datorită frecvenței, polimorfismului formelor clinice şi problemelor terapeutice. Pentru o mai bună înțelegere a patologiei ei, trebuie să facem incursiuni în anatomia, fiziologia şi fiziopatologia ei.

Embriologie.

Tiroida are origine endoblastică.Tiroida umană provine din diverticulul faringian, dezvoltarea ei începând cu săptămâna a III-a de viață embriofetală, printr-o îngroşare a planşeului intestinului faringian, care descinde până la cartilajul tiroid. În săptămâna a 7- a, ajunge la sediul său normal în fața traheei; în săptămâna a 8-a apar primele vase sanguine, iar în săptămâna a 10-a apare coloidul în glanda tiroidă, care devine funcțională; ea stochează deja hormoni tiroidieni.

La 12 săptămâni tiroida este complet formată şi funcțională.Celule parafoliculare C migrează din creasta neurală, încorporându-se în final în tiroidă. În acest timp se dezvoltă histologic şi hipofiza, astfel că secreția hormonilor tiroidieni fetali se face prin TSH fetal, independent de secreția tioridei materne. Prin urmare, începând cu luna a 3-a, tiroida joacă un rol capital asupra produsului de concepție, în procesul de creştere şi dezvoltare a individului.

De la 4-5 săptămâni până la 30-35 săptămâni, se va produce maturarea zonei hipotalamice, a nucleilor ce sintetizează TRH (a 12 –a săptămână). Odată cu maturaţia sistemului port hipofizar (la ½ sarcinii) tiroida fetală este controlată şi răspunde la TRH.

Anomalii în embriogeneză:

- de formă
- hipotrofie sau absenţa unui lob
- absenţa istmului
- prezenţa lobului piramidal (Laluette)
- ţesut tiroidian ectopic.

Anatomie

Greutatea de 20-30 gr; la nou-născut 2 gr.

Are forma literei H cu doi lobi şi istm; lobul drept fiind de obicei mai mare. Corespunde primelor inele traheale 1-3 şi vertebrelor 5-7 cervicale şi primei vertebre toracale. Astfel tiroida poate avea poziţie joasă în dreptul inelelor 3-4, sau poziţie înaltă în dreptul inelelor 1-2 a cartilajului cricoid; poziţie medie cea mai frecventă în dreptul inelelor 2-3.

Fiecare lob are 2,5 – 4 cm lungime,1,5 – 2 cm lăţime, 1,5 cm grosime.

Volumul tiroidian la copii variază în funcţie de sex şi vârstă, iar la adult volumul mediu este de 25 ml la bărbaţi şi 18 ml la femei.

Tiroida este fixată de cartilajul tiroidian prin fascia pretraheală participând la deglutiţie.

Histologie

Tiroida are o structură foliculară fiind alcătuită din :

- celule interstiţiale , extrafoliculare „C" care secretă tireocalcitonina,
- celula propiu-zisă- foliculară, tireocite, principale, ce alcătuiesc structura morfofuncţională a tiroidei; după modul cum sunt structuralizate aceste celule, depinde funcţionalitatea tiroidei.

Prin urmare între structura şi funcţia tiroidei există interdependenţă.

Celula foliculară este laboratorul de formare a hormonilor tiroidieni ,iar structura veziculară asigură tezaurul necesar de hormoni tiroidieni.

Celula tiroidiană este bipolară; prin baza lor sunt în raport cu capilarele este polul vascular şi prin zona apicală cu cavitatea coloidală, polul folicular prezentând pseudopode care se insinuează în cavitatea foliculară pinocitând coloidul şi trecându-l în celule. În raport cu starea funcţională depine şi aspectul citologic; înalte – hiperfuncţionale, aplatizate – hipofuncţionale.

Funcţia celulei tiroidiene este de a sintetiza şi elibera hormoni tiroidieni. Sinteza hormonilor tiroidieni se face după două tipuri (la fel ca şi a celorlalţi hormoni):

- informaţia genetică existentă în genom, ca orice proteină,
- din precursorii existenţi în organism după mecanisme enzimatice, celula tiroidiană având bagajul enzimatic necesar sintezei hormonilor tiroidieni: captarea iodului din sânge, a aminoacizilor din sânge şi prelucrarea lor până la hormoni tiroidieni.

Prin inginerie genetică se sintetizează *tireoglobulina*, ce conține 2-3% tirozină, fiind o glicoproteină cu greutate moleculară mare şi reprezintă precursorul şi depozitarul hormonilor tiroidieni iodați. Ea reprezintă 75% din greutatea tiroidei şi se sintetizează în tireocit, este iodată la polul apical al celulei şi trece apoi în lumenul folicular.

Tireoglobulina este o glicoproteină secvestrată (cu 10% reziduu glucidic şi 90% peptidic), iar organismul nu are imunitate naturală față de ea, producându-se anticorpi. Detecția tireoglobulinei este foarte dificilă sub 2ng/ml. (valori normale 2-10 ng/ml). Important pentru patologia tiroidiană este determinarea ei cantitativă, fiind prezentă în: hiperfuncții, leziuni, crescută în zonele endemice, la bolnavii cu guşă (peste 60%), în tiroiditele subacute şi recidive. În cancerul tiroidian tireoglobilina este crescută, scade după extirparea tumorii şi creşte în recidive. Este stimulată de TSH şi este supresată de hormonii tiroidieni.

Sinteza propiu-zisă a hormonilor tiroidieni parcurge mai multe etape:
I.*Captarea iodului*: transportul selectiv şi activ al iodului din plasmă în celulele tiroidiene (iod provenit din circulație din deiodarea iodotirozinelor şi din celulă). Iodul pătrunde în tireocit, printr-un proces activ, pompa de iod-fiind necesară prezența unei proteine transportatoare numită simporter. O serie de substanțe pot bloca acest proces: excesul de iod, perclorații, tiocianații, bromul, etc.
II.*Oxidarea iodului*: iodul este captat sub formă anorganică, iar sub acțiunea peroxidazei şi citocromoxidazei se produce oxidarea iodului ionic în iod molecular.
III.*Organificarea*: constă în iodarea tirozinelor incorporate în molecula de tireoglobulină, şi formarea de monoiodtirozina MIT (la C3) şi dioidtirozina DIT (la C3 şi C5), produse fără activitate biologică
IV.*Cuplarea*: constă în cuplarea iodotirozinelor pentru a se forma hormonii tiroidieni T_4,T_3, fiind un proces de condensare oxidativă necesitând prezența peroxidazei.


DIT + DIT = T_4,


MIT + DIT = T_3.

TSH stimulează acest proces, propiltiouracilul şi iodul, având un efect inhibitor.
V.*Proteoliza:* tireoglobulina şi secreția de hormoni tiroidieni se face sub influența unor enzime proteolitice, cu eliberarea în circulație a T_4 şi T_3, MIT şi DIT şi alte fragmente peptidice. Hormonii tiroidieni trec în circulație, iar MIT şi DIT vor fi deiodate. Proteoliza tireoglobolinei este stimulată de TSH şi inhibată de excesul de iod, litiu, etc.
VI.*Deiodarea:* deiodarea MIT şi DIT intratiroidiană necuplate se face prin deiodază, iodul fiind refolosit la sinteza hormonală. TSH-ul stimulează, propiltiouracilul şi imidazolul blochează.

Tiroida produce zilnic 60-80 μg T_4 şi 7-12 μg T_3. Cam 20-25% din T_3 provine din dehalogenarea T_4 în țesuturi.

În circulație hormonii tiroidieni sunt liberi, Free-hormon, sau legați de proteine transportatoare. Astfel, FT_4=0,03% şi FT_3=0,3% din totalul hormonilor circulanți şi numai forma liberă este activă la nivel de receptor specific.

Proteinele transportatoare sunt TBG (thyroxin binding globulin), TBPA (thyroxin binding prealbumin) şi TBA (thyroxin binding albumin). La nivel de receptor hormonii tiroidieni suferă procese de deiodare: T_4 este convertit în T_3 (36%) şi rT_3 (44%), iar 20% rămân neschimbaţi. Procesele de deiodare continuă până la MIT şi DIT inactivi.
VII.*Degradarea*: degradarea hormonilor tiroidieni are loc în ficat prin conjugare cu acid glicuronic şi sulfuric:

- deiodare în ficat, muşchi, rinichi, creier, hipofiză, placentă.
- decarboxilarea duce la produşi biologic inactivi (tiroxinamină),
- dezaminarea duce la obținerea de produşi ai acidului acetic.

VIII.*Excreția:* sunt excretaţi în intestin şi urină sub formă liberă şi conjugată şi în mici cantități sub formă de metaboliți deiodaţi. O parte importantă de T_4 eliminată în intestin este reabsorbită pe cale limfatică.

Cunoaşterea sintezei hormonior tiroidieni este importantă pentru dishormonogenezele responsabile de mixedemul congenital cu caracter familial în proporție de 15%.

Defectele de sinteză pot apare la orice nivel al procesului de biosinteză a hormonilor tioridieni:

- defect de organificare – se asociază cu surditate,
- defect de cuplare a iodotirozinelor,
- defect de sinteză a tireoglobulinei,
- carența de iod- poate fi factor de dishormonogeneză, ducând la forma dobândită de mixedem.

Reglarea funcției tiroidiene.

Hormonii tiroidieni rămân hormonii principali, în condiții fiziologice, de reglare a activității tiroidei, alături de alte mecanisme. Reglarea funcției tiroidiene este asigurată de TRH, TSH, feeb.back, iod.

TSH, sintetizat la nivelul celulelor bazofile hipofizare PAS+, fiind o glicoproteină cu două lanțuri peptidice α şi β cu valori sub 2μU/ml este secretat prin două mecanisme:

- nervos, hipotalamic,
- homeostatic prin feed-back negativ.

Sunt sugestii că hormonii tiroidieni sunt reglaţi prin factori stimulatori şi inhibitori. TRH, nu stimulează sinteza TSH ci numai eliberarea lui prin mecanism de AMPc. Nu s-a izolat nici un factor hipotalamic specific care să regleze inhibiția. Se pare că glucagonul şi insulina ar inhiba şi TSH-ul.

Mecanismul de reglare feed-back între hormonii tiroidieni circulanţi şi secreția hipotalamo-hipofizară ar avea centrul predominant la nivel pituitar. Hormonii tiroidieni circulanți ar inhiba eliberarea TSH. Nu se exclude şi o acțiune a hipotalamusului.

În condiții fiziologice şi patologice apar şi alți factori cu acțiune asupra tiroidei:

- glicoproteine de tip gonadotrofine corionice, catecolamine, care prin receptorii lor specifici β prin stimulare de c-AMP ar mima acțiunea STH.

- prostaglandinele E_1 şiE_2 care stimulează adenilciclaza.
- imunoglobuline TSAb- anticorpi de stimulare tiroidiană, TBIIg- imunoglobulina care inhibă legarea TSH. Se pare că receptorul ar fi reprezentat de antigen.

În ceea ce priveşte patologia tiroidiană autoimună, reprezentativ avem boala Graves Basedow şi tiroidita cronică Hashimoto. S-au evidenţiat patru tipuri de anticorpi antitiroidieni: antitireoglobulinici, antimicrosomali, anticoloidali şi antinucleari. În boala Graves Basedow hiperfuncţia tiroidiană apare printr-un mecanism de stimulare a tiroidei prin imunoglobuline din clasa G (TBIA, HTSA, LATS).

Alt factor de reglare a funcţiilor tiroidiene este iodul, funcţia tiroidiană putând fi eficientă în prezenţa unei cantităţi minime de iod. Iodul în exces poate duce la inhibiţia funcţiei tiroidiene, apare guşa prin exces de iod, scade fluxul circulator, scade captarea iodului, a proteinelor, scade secreţia de hormoni tiroidieni şi scade sensibilitatea la TSH.

Hormonii tiroidieni reprezintă alt factor de reglare, care este feed-back negativ direct la nivel tiroidian. Hormonii tiroidieni blochează şi efectul central, dar şi efectul tireotropului prin c-AMP.

Alţi factori de reglare sunt: somatostatina, dopamina, oestradiolul, VIP, citokine, factorul natriuretic atrial, etc.

Prin urmare, funcţia tiroidei este dependentă de hormonul tireotrop, eliberat de hipofiză, care la rândul lui este dependent de tireostatul hipotalamic cu mesagerul lui TRH care acţionează la al II-lea dispozitiv-hipofiza tireotropă care prin TSH intervine la nivelul tiroidei activând secreţia de hormoni tiroidieni care îşi exprimă efectul la periferie.

Între funcţie şi structură există o strânsă corelaţie. Organul suprasolicitat funcţional se hipertrofiază proporţional cu solicitarea. Sistemul se reglează prin legături feed-back. Fiecare dispozitiv devine la rândul lui organ de control pentru dispozitivul supracontrolat. Fiind vorba de un sistem de funcţionalitate a cărui efect periferic este impus de tiroidă, glanda tiroidă devine coeficientul de eficienţă a sistemului. Noi vom observa la periferie efectele tiroidei, care de fapt sunt efectele sistemului de funcţionalitate tiroidian. Vom vorbi de patologia tiroidiană-patologia de funcţionalitate tiroidiană, în care poate fi implicată tiroida în sine, primitiv sau secundar, când tiroida va fi implicată într-un proces patologic ce controlează funcţia tiroidiană, o patologie de receptor tiroidian sau de transport.

În concluzie, rezultă că indiferent de leziune, prin afectarea unui dispozitiv se dereglează întregul sistem.

Acţiunile hormonilor tiroidieni.

1. *Calorigenă*: s-ar exercita la nivel de mitocondrii prin receptorii de la acest nivel:

- cantitativ: creşterea în volum a mitocondriilor,

- calitativ: la nivelul lanțului respirator acțiune de necuplare oxidativă, produce energie care poate fi stocată la nivelul compuşilor organo-fosforici şi energia se pierde sub formă de căldură.

2. *Morfogenetică*: la nivelul receptorilor nucleari, stimulează procesul de sinteză şi creştere.

Acțiunea fiziologică.

Hormonii tiroidieni având acțiune calorigenă cresc consumul de O_2 şi eliberarea de căldură. Această acțiune este diferită pe diferitele țesuturi (gonade, creier, timus, gangliono limfatici, splină şi chiar plămân au acțiune minimă) şi chiar la aceleaşi țesuturi. Ex. la bătrâni avem o simptomatologie săracă, fiind oligosimptomatici.

Efectul calorigen produce modificări metabolice caracteristice:
- accelerează procesele metabolice, atât catabolice, cât şi anabolice. În exces predomină procesele de degradare față de cele de sinteză. Se explică astfel creşterea catabolismului proteic.
- creşte degradarea acizilor graşi şi a colesterolului.
- metabolismul glucidic: hiperglicemie, în exces.
- metabolismul mineral: creşte turnoverul osos, creşte fosforul şi calciu, apare osteoporoza.

Turnoverul hormonal este crescut:
- degradarea insulinei este explicația hiperglicemiei.
- degradarea androgenilor: A+E (androsteron şi etiocolanolon). Hormonii tiroidieni cresc raportul A față de E. Fracțiunea androsteronică este hipocolesterolemiantă pe când E este un metabolit responsabil de febra steroidă.
- acționează şi asupra steroizilor corticosuprarenali reducând reductazele mitocondriale.
- acționează asupra muşchilor scheletici şi miocardici. Apar fenomene miopatice datorită alterării metabolismului fosfo-calcic, a proceselor autoimmune (infiltrat cu limfocite în muşchi).

Datorită consumului de O_2 şi creşterii producerii de calorii care trebuiesc eliminațe se produc următoarele procese:

1. stimularea funcției cardio-respiratorii: creşte viteza de circulație, debitul cardiac şi se produce vasodilatație periferică, rezultând un cord suferind, atât datorită fenomenelor de adaptare la un debit cardiac crescut şi viteză de circulație crescută cât şi metabolic (metabolismul fosfocreatininic). Acțiunea hormonilor tiroidieni asupra receptorilor specifici, asemănătoare catecolaminelor, inotrop şi cronotrop pozitiv, determină tulburări de ritm.
2. fenomene neuro-psihice: tahilalie, tahipsihie până la fuga de idei.

În hipofuncție-hipotiroidism întâlnim tulburări contrarii:
- consum de O_2 sub 40%,
- sensibilitate marcată a țesuturilor la carența hormonilor tiroidieni mai ales a țesuturilor nematurizate, ceea ce explică de ce cel mai afectat, la mixedemul congenital este țesutul nervos şi osos.
- scad procesele de sinteză şi degradare.

- metabolismul proteic: cresc proteinele în sânge, LCR, creşte transportul de albumine şi mucoproteine, cu acumularea lor în spaţiu intercelular formându-se depozite de mucopolizaharide (explică macroglosia şi surditatea).
- tulburări la nivel muscular: pseudohipertrofia gambierilor,
- metabolismul lipidic: caracterizat prin hipercolesterolemie,
- scade turnoverul mineral,
- metabolismul hormonal: este încetinită degradarea insulinei: iar metabolismul androgenilor: scade A faţă de E.
- scăderea proceselor calorigene au următoarele consecinţe:
    - scade funcţia circulatorie,
    - creşte permeabilitatea tisulară,
    - infiltraţia mixedematoasă a cordului, produce cord în carafă, lichid pericardic, ceea ce poate da tamponada cardiacă.
    - scade debitul cardiac, ce are ca urmare apariţia de bloc atrio-ventricular,
    - ateromatoză,
    - scade filtrarea glomerulară (rinichi mixedematos)
    - tranzit intestinal încetinit ce poate induce ileus dinamic.
    - anemie normo sau hipocromă.

METODE DE INVESTIGAŢII ALE GLANDEI TIROIDE.

O patologie tiroidiană se poate diagnostica numai prin examen clinic doar în 40% din cazuri, în 30% este nevoie de 1-2 investigaţii, iar în celelalte cazuri este nevoie de investigaţii complexe.

Anamneza: este importantă în diagnosticarea unei patologii tiroidiene, dându-ne relaţii asupra factorilor de mediu, condiţiilor de trai, a antecedentelor heredo-colaterale şi a celor patologice personale.

Examenul clinic al glandei tiroide: cuprinde inspecţia, palparea, percuţia şi ascultaţia.

Scintigrama tiroidiană: ne dă relaţii privind:
- localizarea-deasupra furculiţei sternale, retrosternală, ţesut ectopic,
- mărimea- arie mică, arie mare, absentă,
- forma- normal: aspectul literei H,
- omogenitatea- structura,
- intensitatea captării- funcţia glandei tiroide.

Se face cu I^{131}, izotop cu timpul de înjumătăţire de 8 zile, sau se pot utiliza izotopi cu timp de înjumătăţire mai mic 4 ore I^{123}, sau Tc^{99} (dezavantaj nu poate da informaţii asupra guşilor retrosternale, deoarece radiaţiile β emise de Tc nu pătrund prin planul osos).

Putem avea un nodul hiperfixant, cu fenomene de hipertiroidie- nodul toxic, sau noduli cu fenomene de eutiroidie ce sunt noduli subtoxici. Aspectele scintigrafice sunt diferite:

- arie tiroidiană: mică, mare, normală cu hiperfixare, omogenă sau neomogenă în hipertiroidii, sau guşile avide de iod;
- arie tiroidiană: mică, mare, normală cu hipofixare, omogenă sau neomogenă în hipotiroidii;
- arie tiroidiană cu aspect de „fagure”, „sare şi nisip” sau „mâncat de molii” ca în tiroidite subacute;
- arie tiroidiană bine delimitată, hiperfixantă, cu țesut înconjurător hipofixant sau chiar nefixant în adenomul toxic tiroidian.

Radioiodcaptarea (RIC): reprezintă capacitatea tiroidei de fixa iodul anorganic din circulație.

Fixarea iodului, în funcție de timp, se exprimă grafic prin două segmente: unul ascendent, faza de captare a iodului, şi al doilea în platou sau uşor descendent ce traduce echilibrul dintre fixare şi secreție (uneori secreția predomină uşor).

Valori normale: 2h: 15 ± 5%,
5h: 25 ± 5%,
24h: 35 ± 5%.

Valorile RIC sunt crescute în:
- hiperfuncții tiroidiene,
- stimulare cu TSH,
- carență de iod,(guşile avide de iod).
- întreruperea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză.

Valorile RIC sunt scăzute în:
- hipotiroidismul primar,
- insuficiență hipofizară,
- tiroidite,
- saturare cu iod.

RIC se va efectua când:
- intenționăm un tratament cu iod radioactiv, în cancer tiroidian papilar postoperator,
- în confirmarea tiroiditelor acute şi subacute,
- în diagnosticul de dishormonogeneză,
- în testele dinamice: de stimulare la TRH, TSH sau de supresie cu T3.

Ultrasonografia: reprezintă o metodă neinvazivă, care poate fi utilizată şi la femeile gravide cu patologie tiroidiană. Este utilă în:
- determinarea greutății şi volumului glandei tiroide, precum şi aprecierea stării funcționale a tiroidei,
- localizarea şi măsurarea ariilor tiroidiene, ce prezintă modificări morfologice, evidențiind modificări de structură,
- obținerea datelor referitoare la conținutul nodulilor tiroidieni,
- stabileşte zona de puncționat şi ghidează acul de puncție,
- evidențierea adenopatiilor latero-cervicale şi eventuala deviere a traheei.

Hipoecogenitatea indică starea de hiperfuncție tiroidiană, iar hiperecogenitatea pe cea de hipofuncție. Omogenitatea sau heterogenitatea sunt elemente importante.

Tomografia computerizată: metodă radiologică de diagnostic neinvazivă, se bazează pe diferența de densitate a țesuturilor explorate. Ea pune în evidență:

- forma şi structura țesuturilor supuse examinării,
- localizarea, dimensiunile, densitatea, vascularizația, raporturile anatomice cu organele din jur, a formațiunilor tumorale.

Rezonanță magnetică: utilă în precizarea raporturilor tiroidei cu țesuturile vecine. Fiind o metodă costisitoare, la fel ca şi tomografia computerizată indicația lor se face în cazuri excepționale.

Diagnosticul citologic: prin puncție aspiratorie cu ac subțire, sau se poate efectua cu un ac mai gros când se efectuează examen histologic din fragmentul de țesut.

Dozarea PBI: (protein bound iodine) rezultat eronat dacă atmosfera este poluată cu iod.

Dozarea hormonilor tiroidieni: T_3, T_4, rT_3

Dozarea fracțiilor libere: F-T_3, F-T_4.

Dozarea TSH: pentru aprecierea locului leziunii.

Dozarea tireoglobulinei: utilizată în special ca marker în cancerul tiroidian.

Dozarea calcitoninei: utilă în cancerul celulelor parafoliculare.

Metabolismul bazal: reprezintă cantitatea de căldură formată la un minim de procese metabolice, suficient însă pentru menținerea funcțiilor vitale normale ale organismului.

Valori normale: +5 şi +15%.

Valorile metabolismului bazal prezintă variații legate de:

- sex: la bărbați este mai crescut,
- vârstă,
- stări fiziologice: graviditate, menstră, climacteriu,
- condiții de viață,
- alimentație,
- climă, altitudine.

Reflexograma achileană: măsoară durata contracției musculare după percuția tendonului lui Achile, prin înregistrarea deplasării călcâiului. Timpul măsurat pe reflexogramă reprezintă suma între stimularea inițială + timpul de conducere + timpul de contracție + relaxarea musculară. În patologia tiroidiană este afectată faza de relaxare musculară.

Valori normale: 280 – 320 ms.

Valori scăzute în hipertiroidism, şi valori crescute în hipotiroidism.

Metabolismul lipidic: colesterol, trigliceride crescute în hipotiroidie, scăzute în hipertiroidie.

Metabolismul glucidic: hiperglicemie în hipertiroidie.

Enzimele: CPK, GOT, GPT, LDH, mioglobina sunt modificate atât în hipotiroidism cât şi în hipertiroidism.

Determinări hematologice: microcitoză, policitemie, scăderea hemoglobinei, neutropenie, eozinofilie, limfocitoză în hipertiroidie; macrocitoză, anemie în hipotiroidie.

Teste dinamice:

1.Testul Werner (frenare cu hormoni tiroidieni) apreciază integritatea feed-back-ului hormonal.

2.Testul Querido (stimulare cu TSH) diferențiază hipotiroidismul primar de cel secundar.

3.Testul TRH produce stimularea TSH, util în aprecierea locului leziunii hipotalamo-hipofizare.

4.Testul Studer-Wiss cu antitiroidiene de sinteză apreciază rezerva endogenă de TSH.

Examene radiologice:

1.Radiografii osoase: pentru aprecierea vârstei osoase în patologia tiroidiană a copilului; evidențiera osteoporozei în hipertiroidism.

2.Radiografia de şa turcică: modificări caracteristice sindromului tumoral hipofizar.

3.Vârsta dentară.

4.Tranzit baritat esofagian.

Markeri ai autoimunității tiroidiene: sunt autoanticorpii, limfocitele autoreactive şi citokinele.

Antigenii specifici ai tiroidei sunt:

- tireoglobulina (Tg),
- tiroperoxidaza (TPO),
- receptorul TSH (TSH-R),
- al doilea antigen coloidal,
- alți autoantigeni: membranari, fragmente proteice.

HIPERTIROIDISMUL

Definiție.

Intoxicația organismului cu hormoni tiroidieni, o exacerbare cu trecere în patologic a fenomenelor pe care le controlează tiroida. Nu înseamnă creşterea peste valori normale a hormonilor tiroidieni, sunt forme în care hormonii tiroidieni sunt normali sau fracția liberă a lor este în exces; sau forme în care pragul de receptivitate la hormonii tiroidieni este crescut.

Forme clinice.

Hipertiroidiile pot fi:

a. primitive: prin afectarea directă a glandei tiroide,
b. secundare: ca răspuns din partea tiroidei la un exces stimulator provenit din hipofiză, hipotalamus.

Mecanismul de producere creează forme clinice particulare. Fenomenul de tireotoxicoză este un fenomen comun tuturor formelor. Asocierea tireotoxicozei cu elemente patogenice specifice, creează forme clinice diferite:

1. Hipertiroidii benigne sau fruste cu fenomen tireotoxic moderat, forme care trec de la sine sau cu tratament uşor şi de scurtă durată.
2. Hipertiroidii grave, majore, caracterizate prin criza tireotoxică, sau fenomene paroxistice:
    - boala Basedow Graves,
    - adenom toxic tiroidian,
    - guşa basedowifiată,
    - guşa multiheteronodulară toxică,
    - T_3-tireotoxicoza,
    - T_4-tireotoxicoza.
3. Alte afecțiuni ale glandei tiroide:
    - tiroidite acute/ subacute/cronice.
    - neoplasm tiroidian,
    - hipertiroidia paraneoplazică,
    - hipertiroidii prin țesut tiroidian ectopic,
    - tireotoxicoza indusă exogen-iatrogen.

Hipertiroidia presupune hipertrofia corpului tiroidian care poate fi:
- primitivă, apărută odată cu fenomenele de tireotoxicoză (ca în boala Basedow Graves),
- secundară, hipertrofie tirodiană preexistentă fenomenelor de hipertiroidie.

Hipertrofia corpului tiroidian poate fi globală şi difuză, mijlocie sau mare, în formele primitive, sau poate avea orice aspect privind volumul, forma, consistența, când e vorba de o guşă preexistentă. De asemenea, hipertrofia tiroidiei poate interesa un lob, lob şi istm, sau nodulară: micro, macro, poliheteronodulară.

TIREOTOXICOZA

Factorul comun tuturor formelor de hipertiroidie îl constituie tireotoxicoza. Fiind vorba de o exacerbare a efectelor hormonilor tiroidieni se va grupa domeniile afectate de acest exces hormonal astfel:

Activitatea nervoasă superioară este profund modificată prin hipertonie nervoasă, consecința intensificării arderilor şi la nivelul celulelor nervoase. Se traduce prin:

a. Fenomene corticale:
- insomnie: celula nervoasă corticală, excitată intră greu în inhibiție de somn; adoarme greu, superficial, întrerupt, dar la trezire nu acuză oboseală (ca în nevroză). Este o insomnie rebelă, severă, exacerbată progresiv cu boala.
- nervozitate, irascibilitate, cu incapacitate de control, cu acte de violență în vorbire, în gesturi, fiind deranjanți pentru mediu social şi familie.
- fenomene afective: labilitate psihică marcată.
- vorbirea, mimica, expresii ale activității nervoase superioare sunt afectate: vorbesc repede, devin confuzi, nu au răbdare să-şi termine ideea, debitul verbal

este rapid, sunt tahilalici şi au fugă de idei. Mimica este vioaie, sunt oameni în permanenţă mişcare, prezintă tahikinezie. Sunt cazuri, când din contră, datorită hipertoniei musculare expresia este ca o mască.
- au atenţia distributivă, nu se pot concentra, au deficit de memorie, dar nu real, ci prin lipsa atenţiei.
b.Fenomene subcorticale:

Excitaţia corticală se induce şi în etajele subcorticale care şi aşa sunt în stare de hipertonie funcţională.

Hipertonia funcţională din hipertiroidie interesează predilect nucleii vegetativi hipotalamici şi va determina o hipertonie a nucleilor vagali şi simpatici, rezultând o amfotonie, o hiperexcitabilitate simpatică şi parasimpatică, ce se va manifesta asupra organelor conduse predominent de simpatic sau parasimpatic.

Afectarea cardiacă. Cordul, dirijat prin stimuli vegetativi simpatici cu acţiune stimulatoare, este supus efectului direct al hormonilor tiroidieni pe fibra miocardică, care are situsuri de receptivitate pentru T_3: efect inotrop şi cronotrop pozitiv, la care se adaugă şi receptivitatea pentru adrenalină. Astfel, se produc modificări metabolice care subminează substratul energodinamic al cordului ducând la o hipertonie cardiacă manifestată prin:
- tahicardie: peste 100 bătăi/minut, foarte labilă mai ales în emoţii şi care nu cedează în repaus sau în somn. La început este normotropă, sinusală, cu o creştere a performanţei cardiace: cu o viteză de circulaţie crescută şi debit sanguin crescut.
- apar zgomote şi sufluri difuze, cu sau fără transmisie, instabile.
- apar fenomene de eretism cardiac vascular cu toate formele sale.

Pe fondul de tahicardie poate să apară tahicardia paroxistică cu crize de fibrilaţie sau flutter, crize de angor, presupunându-se o afectare metabolică cardiacă numită „ cardiotireoză metabolică” putând apărea şi fenomene ischemice.

Vasele sunt şi ele afectate: vasele mari sub influenţa predominent simpatică sunt în hipertonie, iar cele mici, sub controlul parasimpaticului, la periferie sunt în stare de vasodilataţie. Astfel, tegumentele vor fi calde, de culoare roşie stacoidă, cu modificări de vasomotilitate foarte rapide: eritemul emotiv al feţei şi gâtului, dermografismul activ. În ceea ce priveşte tensiunea arterială: presiunea sistolică este normală sau uşor crescută, cea diastolică întotdeauna scăzută, rezultând tensiunea diferenţială mare-tensiune arterială divergentă.

Tulburările metabolice la nivelul cordului duc în final la hipertrofia fibrei musculare miocardice apoi dilatarea ei, ducând în final la insuficienţă cardiacă.

Hipertonia simpatică produce şi *alte efecte*:
- la nivelul ochiului, a cărei musculatură extrinsecă este controlată de simpatic apare o uşoară protruzie a globului ocular - exoftalmie uscată.
- la nivelul pleoapei superioare se produce un spasm retractil-lagoftalmie.

- hipersecreție lacrimală, ce dă luciul ochiului şi care care face ca ochiul să clipească rar sau din contră des, când hipersecreția lacrimală este abundentă.

Astfel ochiul hipertiroidian pare un ochi mai aparte prin luciu şi fixitate.

Tot tulburare vegetativă este secreția sudorală şi seboreică abundentă, ceea ce face ca tegumentele să fie calde dar şi umede, catifelate, modificări ce se reflectă şi la nivelul unghiilor, care sunt subțiri, moi, cu pat unghial transparent, iar la nivelul părului, firul este subțire, mătăsos şi albeşte precoce.

La nivelul aparatului digestiv: hipertonia parasimpaticului duce la contracția hipertonă a tubului digestiv şi anexelor: esofag hiperton, creează senzația de nod în gât, stomac hiperton, hiperchinetic, cu evacuare rapidă, intestin cu tranzit accelerat determină scaune frecvente, dar nu diareice: este o hiperdefecație prin hiperchinezie intestinală. Aceşti bolnavi prezintă o foame exagerată, mănâncă mult dar slăbesc atât din cauza tranzitului accelerat cât şi din cauza hipercatabolismului şi transpirației. Pierderea în greutate este masivă şi rapidă, în final ajungându-se la caşexie.

În ceea ce priveşte *aparatul respirator* apare tahipnee, iar ascultatoric apare zgomotul armonic alveolar datorat tremorului toracelui şi a diafragmului.

Tulburările neurologice periferice:

- tremurături ale întregului corp mai exprimate la mâini, cu frecvență mare şi amplitudine mică (10-12 alternanțe/secundă); nu cedează în somn şi se exacerbează la emoții. (diagnostic diferențial cu: boala Parkinson, coree, etilism, senescență).
- modificări ale reflexelor: reflexe hipertone, hiperchinetice, simetrice, uneori apare fenomenul de roată dințată, uneori sunt polikinetice dar pot apărea şi fenomene inverse.
- apar pareze musculare, paralizii cu caracter periodic „ semnul scăunelului”
- scăderea forței musculare, datorită deperdiției de masă musculară.

Deperdiția adipoasă şi musculară interesează toate structurile organismului, inclusiv organele interne: apare visceroptoza generalizată.

Apare osteoporoza generalizată sesizată prin dureri osoase apanajul tasărilor vertebrale, evidențiată radiologic prin „vertebră în os de peşte”.

Tulburările metabolice interesează toate metabolismele plastice şi electrolitice.

a.Metabolismul glucidic: hormonii tiroidieni, fiind hormoni hiperglicemianți determină dereglări ale metabolismului glicemic; hiperglicemia provocată relevă valori progresiv crescute cu intensitatea procesului de tireotoxicoză. Curba hiperglicemiei provocate este o curbă caracteristică, în ferestrău. Valorile maxime ale hiperglicemiei vor fi tot mai mari, iar panta de consum va fi mai lentă, mai tardivă, rămânând în final în platou.

b.În focul glucidelor ard lipidele şi proteinele topindu-se paniculul adipos. Lipidele sub acțiunea hormonilor tiroidieni se transformă în acizi graşi şi glicerol. Glicerolul cât timp pancreasul este tonic va fi refolosit la sinteza glucozei, iar acizii graşi prin β oxidare sunt consumați în ciclul Krebs.

Se mai întâlneşte afectarea hepatică, datorită rezervei scăzute în glucide a hepatocitului, rezultând hepatoza metabolică. Se mai adaugă tulburări în metabolismul apei, astfel apar modificări ale hemoconcentraţiei.

Fenomenul de tireotoxicoză are o evoluţie în timp, progresiv agravantă. Profesorul Milcu a descris 4 etape ale procesului de tireotoxicoză:
1. faza neurogenă
2. faza neuroendocrină
3. faza metabolică
4. faza caşectică, în care tulburările metabolice sunt ireversibile.

Alte clasificări sunt:
I. tireotoxicoză decompensată,
tireotoxicoză compensată.
II. fază clinică cu tireotoxicoză fără visceralizare,
fază clinică cu visceralizare.

ADENOMUL TOXIC TIROIDIAN
Nodul tiroidian autonom (boala lui Plummer)

Definiţie. Adenomul toxic tiroidian reprezintă forma de tireotoxicoză determinată de adenomul tiroidian cu secreţie autonomă. Altfel spus este forma clinică de hipertiroidie în care fenomenele de tireotoxicoză sunt mult mai intense faţă de celelalte forme de hipertiroidism, având o evoluţie rapidă spre agravare şi tulburări metabolice severe, ireversibile, şi cu pierdere în greutate, până la caşecsie.

Se caracterizează prin existenţa la nivelul corpului tiroidian a unei formaţiuni adenomatoase care poate fi:
- izolată-adenom toxic primitiv „d'amble",
- în contextul unei hipertiroidii preexistente,
- sau mai mulţi noduli evidenţiabili din care unul este hipersecretant.

Semiologie clinică. Se caracterizează prin apariţia unui nodul tiroidian unic însoţit de semne de tireotoxicoză, intense cu evoluţie rapidă spre agravare. Clinic tiroidian, adenomul are mărime variată şi poate ocupa un lob întreg sau o porţiune din el, fiind bine delimitat şi de consistenţă crescută.

Semiologie de laborator.
1. Scintigrama tiroidiană este patognomonică pentru diagnosticul adenomului toxic tiroidian, având aspect de „nodul cald", „fierbinte": o arie tiroidiană bine delimitată, hipercaptantă, cu lipsa captării a restului glandei tiroide sau cu o fixare redusă a ariei tioridiene din jur.
2. Ecografia tiroidiană prezintă structura nodulului densă sau mixtă.
3. Hormonologic apar discordanţe între valorile crescute ale T3 şi T4 şi valori excesive ale PBI-ului prin producerea la nivelul adenomului de iodoproteine nehormonale.

Tratamentul de elecție este cel chirurugical, eventual tratament cu iod radioactiv. Fiind o tireotoxicoză subclinică nu necesită administrarea de antitiroidiene de sinteză.

BOALA BASEDOW GRAVES

Boala a fost menționată de către Parry în 1825 şi descrisă clinic de Graves în 1835, iar în 1840 Basedow completează tabloul clinic şi aplică tratamentul cu iod.

Definiție. Hipertrofia exoftalmiantă, cum mai este denumită, se caracterizează prin tetrada simptomatică:

1. tireotoxicoză şi hipertrofie tiroidiană,
2. oftalmopatie infiltrativă exoftalmică,
3. mixedem pretibial,
4. acropatie-hipocratism digital.

Dacă ultimele semne clinice nu sunt prezente la toți pacienții, în schimb nu se poate pune diagnosticul de boală Basedow fără primele două.

Etiologie şi patogenie. Hipertiroidismul este realizat printr-o dereglare a mecanismelor homeostatice care asigură secreția de hormoni tiroidieni necesară țesuturilor periferice. Această dereglare este realizată prin prezența în plasmă a unui stimulator tiroidian anormal, numit la început LATS (long acting tiroid stimulator). Apare o dereglare a proceselor autoimune, care permite unei linii limfocitare să prolifereze şi să secrete imunoglobuline stimulatorii ca răspuns la unii factori de precipitare: stress, infecții. Comparativ cu TSH acest stimulator prezintă o acțiune mult mai prelungită şi este o imunoglobulină G produsă de limfocite. Mai recent, cercetările asupra celulelor tiroidiene umane au dovedit că această imunoglobulină stimulează hormonogeneza, formarea picăturilor de coloid şi AMPc; ea acționează la nivelul la nivelul receptorului TSH fiind denumită TSI (thyroid stimulating imunoglobulin) sau TDA (thyrotropin displancing activity).

Boala apare la populațiile predispuse genetic, care prezintă gene de histocompatibilitate HLA-B8 şi HLA-DW3. Nu toți pacienții cu boală Basedow prezintă gene HLA de acest tip, dar cei care prezintă aceste gene au un risc de 5 ori mai mare de a se îmbolnăvi.

Semiologie clinică.

Manifestări subiective: boala Basedow este cea mai frecventă formă de hipertiroidie, manifestată clinic prin: tahicardie permanentă, astenie fizică, dispnee la eforturi mici, labilitate emotivă, nervozitate, insomnii, tremurături ale extremităților, accentuate la emoții, transpirații, intoleranță față de căldură, slăbire în greutate în prezența unui apetit alimentar păstrat sau chiar crescut, exoftalmie cu mimică hiperemotivă şi hiperkinetică, guşă difuză de diverse mărimi.

Manifestări obiective: Debutul bolii are loc insidios printr-o formă clinică atenuată, şi poate evolua luni sau ani sub această formă şi se poate agrava brusc prin exacerbarea simptomatologiei până la forma tireotoxică, în urma unei stări de stress sau infecție.

A. Examenul clinic tiroidian:

- tiroida prezintă un proces de hipertrofie şi hiperplazie difuză. Guşa poate fi mică, mijlocie, mai rar mare, voluminoasă, cînd apar şi fenomene de compresiune locală.
- consistența este elastică înainte de tratament şi fermă în timpul tratamentului cu antitiroidiene de sinteză.

B. Modificări oculare: Oftalmopatia bolii Graves reprezintă expresia specifică a tireotoxicozei cu evoluție agravantă în peste 30% din cazuri. Modificările oculare sunt bilaterale, simetrice sau predominante la un ochi, rar unilaterale. Semnele oculare se referă la poziția globilor oculari în orbită, mişcările lor, ale pleoapelor, secreția glandelor lacrimale, acuitatea vizuală şi modificări ale tegumentelor periorbitare.

Zona periorbitară: hiperpigmentația –semnul Jellinek
edem subpalpebral.

Globul ocular:

- exoftalmia–protruzia globului ocular, bilaterală, simetrică sau predominantă la un ochi, depăşeşte 17-20 mm.
- rezistență renitentă sau fermă la compresia globilor oculari.
- conjunctivită congestivă-congestia vasculară a conjuctivei, mai intensă spre marginea pleoapelor.
- asinergism de covergență: limitarea uni sau bilaterală a mişcărilor de adducție a globilor oculari-semnul Moebius.
- limitarea mişcărilor de rotație-semnul Jendrassik.
- semnul plafonării: limitarea mişcărilor în sus a ochilor la un anumit prag.
- oftalmoplegie: incapacitatea globului ocular de a efectua mişcări.
- nistagmus: mişcări sacadate a globilor oculari în deplasarea lor rotatorie, în plan orizontal sau vertical.
- semnul Topolanski: congestia vasculară iradiind sub forma unui desen vascular în evantai din zonele de inserție a celor patru muşchi drepți.

Semne palpebrale:

- edem palpebral,
- semnul Rosenbach: tremurul pleoapelor
- asinergism oculo-palpebral: semnul Stellwag coborârea pleoapei superioare rămâne în urma globului ocular în timpul mişcării în jos.
- asinergism oculo-frontal: absența contracției musculaturii frunții în mişcarea în sus a globului ocular şi a pleoapei.
- lagoftalmia: spasm retractil al pleoapei superioare.

Glandele lacrimale: hipersecreție lacrimală dau aspect de „ ochi de teamă”, ochi sclipitori, lucioşi, determinând clipitul des sau din contră, rar.

Tulburări de vedere:

- ambliopia
- diplopia
- astenopia de acomodare,
- senzația de corp străin în ochi,
- fotofobia.

Consecința agravării tulburărilor oculare, a exoftalmiei progresiv evolutive sunt complicațile care pot duce la:

- leziuni ale corneei: keratite, ulcerații, perforare,
- chemozis,
- expulzia globului ocular din orbită.

Exoftalmia poate fi reversibilă sau ireversibilă, datorită sclerozării sau fibrozării capsulei Tenon.

C.Manifestări clinice de tireotoxicoză-vezi tireotoxicoza.

Semiologia de laborator:

1.Scintigrama tiroidiană relevă tiroidă mărită cu captare omogenă a I^{131}.

2.RIC: valori crescute la 2 şi 24 ore, uneori „panta de fugă”.

3.Dozare TRAb patognomonică.

4.Dozare T_3 şi T_4 valori crescute

5. Dozare TSH valori scăzute.

6.testul Werner de supresie cu T_3 explorează păstrarea sau nu a mecanismului de feed-back în hipertiroidie.

7.testul la TRH evidențiază lipsa creşterii TSH

8.reflexograma achileană prezintă timpul de relaxare scurtat sub 280ms.

9.metabolismul glucidic: toleranță scăzută la hidrați de carbon sau chiar diabet zaharat clinic manifest.

10. metabolismul lipidic: colesterol, lipide valori scăzute.

11.radiografii osoase: osteoporoză.

12.exoftalmometria: valori normale sub 17 mm.

13.tomografie computerizată sau ecografie de orbită.

Diagnostic diferențial.

1. Alte forme clinice de hipertiroidism.
2. Neuroastenia: prezintă astenie, palpitații, iritabilitate, insomie. Nu prezintă tahicardia în somn, guşa,iar T_3 şi T_4 sunt în limite normale.
3. Pneumopatia obstructivă cronică: tegumente roz, umede, moderată exoftalmie, iar administrarea de expectorante cu iod poate induce guşa iodică, dar T_3 şi T_4 sunt normale.
4. Feocromocitomul: poate simula tireotoxicoza prin acțiunea catecolaminelor în exces şi prin accelerarea metabolismului. În feocromocitom apare HTA diastolică, guşa este absentă, adrenalina şi AVM în urină au valori crescute, iar T_3 şi T_4 sunt normale.
5. Diabet zaharat cetoacidozic prezintă scădere în greutate, dar hormonii tiroidieni în limite normale.

6. Exoftalmia unilaterală impune diagnosticul diferențial cu tumori intraorbitare sau intracraniene şi tromboza de sinus cavernos.

Tratamentul hipertiroidismului.

Dispunem de trei metode de tratament:

1. Tratament medicamentos-tratament de sabotaj a sintezei de hormoni tiroidieni, tiroida rămâne intactă, poate funcționa, dar funcția este blocată.
2. Tratament radioctiv-tratament distructiv in situ, distruge tiroida, dar o lasă pe loc.
3. Tratament chirurgical-este un tratament distructiv prin eliminarea din organism a tiroidei.

Indiferent de tratament, se începe cu scoaterea bolnavului din mediu şi sedarea lui folosind sedative corticale şi tranchilizante.

1. *Tratamentul medicamentos* presupune pe lângă sedarea bonavului, folosirea unor substanțe capabile să suspende funcția tiroidei.

Tratamentul clasic cu iod în cantitate mare, produce fenomenul de gripaj, fiind cel mai puternic antitiroidian. Dezavantaje: fenomenul de iodism, fenomene de intoxicație medicamentoasă, fenomenul de ieşire de sub efectul iodic-fenomenul Wolf-Ceikov. Este indicat preoperator, favorizând intervenția chirurgicală prin delimitarea procesului şi scăderea vascularizației. Se poate folosi asociat cu antitiroidiene de sinteză, care singure determină creşterea TSH-ului (efect nedorit).

Tratamentul cu antitiroidiene de sinteză este considerat tratament de elecție deoarece suspendă procesul de biosinteză a hormonilor tiroidieni, prin blocarea peroxidazei, ceea ce duce la scăderea hormonilor tiroidieni circulanți, sau conversia în periferie a T_4 în T_3. Se folosesc ca tratament de atac doze mari şi susținute, urmat apoi de tratamentul de întreținere. Efectul lor se desfăşoară lent, având nevoie de luni de zile până la rezolvarea bolnavului. În cursul tratamentului cu antitiroidiene de sinteză se urmăreşte obligatoriu hemoleucograma, datorită efectului secundar al acestora, producând în unele cazuri agranulocitoză.

Antitiroidienele de sinteze sunt de două tipuri:

a. derivați de tiouree: **Metiltiouracil**®, **Propiltiouracil**®.
b. derivați de imidazol: **Carbimazol**®, **Thyamazol**®, **Thycapzol**®.

Hormonii cortizolici prin efectul lor de feed-back puternic asupra axului hipotalamo-hipofizar, au şi efect de antitiroidiene de sinteză prin blocarea transformării prehormonilor în forma activă.

Tratamentul cu β blocante anulează efectul exercitat prin simpatic, de hormonii tiroidieni şi inhibă acțiunea deiodazelor.

2. *Tratamentul cu radioiod*: administrarea de iod radioactiv, determină prin radiațiile sale distrugerea tireocitului. Se administrează în doze mici şi calculate, urmârind distrugerea celulelor hiperfuncționale.

Rezultat: - dispariția tireotoxicozei,
- dispariția tireotoxicozei şi reapariția ei,
- apariția hipotiroidiei.

3. *Tratamentul chirurgical* se aplică:
- bolnavilor la care tratamentul medicamentos este ineficient.
- bolnavilor a căor evoluție este rapid spre agravare.
- celor care au tulburări organice tireotoxicozice.
- precum şi în guşile mari, voluminoase care produc fenomene de compresiune, sau sunt vechi, multinodulare.

Tratamentul chirurgical se va face după echilibrarea clinică tiroidiană a bolnavului şi va consta în tiroidectomie subtotală. Rezultatul acestui tratament este în general bun. Ca şi complicații ale tratamentului chirurgical amintim:
- lezarea paratiroidelor determinând tetanie,
- lezarea nervului recurent ducând la disfonie.

Tratamentul bolii Basedow cuprinde:
1. tratamentul tireotoxicozei descris anterior.
2. tratamentul patogenic-corticoterapie prin efectul imunosupresiv şi de inhibare a conversiei T_4 în T_3.
3. tratamentul exoftalmiei:
   - evitare frig, lumina puternică,
   - picături de propranolol 2% pentru umectarea corneei,
   - corticoterapie sistemică şi locală prin injectare retrobulbară,
   - radioterapie orbitară,
   - blefarorafie în caz de lagoftalmie severă,
   - decomprimare orbitară chirurgicală (deschiderea pereților inferior şi medial al orbitei).

Aspecte particulare ale hipertiroidiei, raportat cu vârsta avem:
- hipertiroidia copilului,
- hipertiroidia adultului,
- hipertiroidia vârstnicului.

La copil: hipertiroidia este rară, dar nu excepțională. Mamele hipertiroidiene nasc copii hipertiroidieni, datorită permeabilității placentare pentru TSH-ul matern cu câteva săptămâni înainte de naştere şi apare astfel hipertiroidia nou-născutului.

De la naştere până la pubertate oricând poate apărea hipertiroidia. La copil hipertiroidia este asemănătoare cu a adultului, dar fenomenele sunt mai atenuate. Copiii sunt nervoşi, agitați, transpiră abundent, vorbesc repede, devin turbulenți, somn agitat, cu un ritm de creştere până la pubertate mai accelerat. Sunt copii slabi şi înalți. Pubertatea este de cele mai multe ori întârziată, dar poate fi şi accelerată. La copil se poate întâlni toate formele hipertiroidiei.

La bătrâni: caracteristic este disocierea simptomatologiei, întâlnindu-se formele oligosimptomatice.

INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ

Definiție. Insuficiența tiroidiana este expresia clinică determinată de insuficiența biosintezei hormonilor tiroidieni, tulburări în transportul lor, sau defectului de receptor. În funcție de intensitatea fenomenelor induse, întâlnim forme fruste şi forme severe-mixedem (Ord 1974).Este afectat mai ales sexul feminin, cel mai frecvent la vârsta cuprinsă între 40-60 ani.

Clasificarea etiologică a insuficienței tiroidiene:

I. Insuficiența tiroidiană primară, leziunea se află la nivelul tiroidei, astfel clinic se întâlneşte sau nu guşa, iar hormonologic T_3 şi T_4 sunt scăzuți, iar TSH este crescut.

II. Insuficiența tiroidiană secundară: când se produce atrofia sau hipoplazia tiroidiană, iar hormonologic T_3 şi T_4 sunt scăzuți, TSH scăzut.

1.leziune hipotalamică:- adenom hipofizar cu expansiune supraselară,
- traumatic
- necroză ischemică,
- iatrogenă,
- boli infiltrative,
- idiopatic.

2.leziune tijă hipofizară: - secțiune chirurgicală, traumatică,
- compresiuni ale tumorilor cerebrale,
- boli vasculare.

3.leziune hipofizară:- adenom hipofizar,
- necroză ischemică postpartum,
- anevrism artera carotidă internă,
- iatrogen(chirurgie, radioterapie),
- boli infecțioase(TBC,sifilis),
- boli infiltrative(sarcoidoză, histiocitoză),
- hipofizita limfocitară autoimună,
- idiopatic.

III.Insuficiența tiroidiană periferică prin diverşi factori:

a. sindrom de rezistență la hormonii tiroidieni,
b. conversie periferică scăzută a T_4 în T_3:
   - fiziologici: nou-născuți prematur, vârstnici.
   - patologici: malnutriție, alcool, boli sistemice, traumatisme, hiperestrogenism, afecțiuni hepatice şi renale.
   - farmacologici: substanțe de contrast, iodate, propranolol, săruri de litiu, dexametazonă, amiodaronă.
c. defect în transportul hormonilor tiroidieni prin scăderea tireoglobulinei.

Insuficiența tiroidiană se mai poate clasifica după momentul apariției:

1. insuficiență tiroidiană congenitală.
2. insuficiență tiroidiană dobândită.

INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ PRIMARĂ

Clasificare:
I. *Congenitală*:
a.cu guşă: - cretinism sporadic, datorat unui defect enzimatic,
- cretinism endemic, stadiul neuropat al DET,
- consum de antitiroidiene de sinteză la gestante.
b.fără guşă: -mixedem congenital prin disgenezie sau agenezie tiroidiană.

II. *Dobândită*:
a.cu guşă: - insuficiență iroidiană din DET,
- după tratamentul cu antitiroidiene de sinteză,
- după ingestie de substanțe guşogene,
- transformări tumorale unice sau multiple,
- infecții acute sau cronice,
- procese autoimune,
b.fără guşă: - iatrogene, după tiroidectomie,
- procese autoimune,
- tratamente masive şi îndelungate cu cortizon,
- atrofie idiopatică.

MIXEDEMUL ADULTULUI

Definiție. Mixedemul adultului reprezintă forma clinică cea mai gravă a insuficienței tiroidiene.
Habitusul. Aspect inconfundabil, bolnavii sunt lenți, indiferenți, îmbrăcați mai gros decât temperatura mediului ambiant, caracteristic fiind încetinirea tuturor proceselor organismului.

Semnul caracteristic mixedemului este edemul mucos, o infiltrație cu mucopolizaharide, cu anumite particularități:
- generalizat, interesând tegumente, mucoase, seroase, cavități, interstiții.
- este un edem ferm, elastic.
- nu este decliv,
- nu lasă godeu,
- nu permite formarea pliului cutanat.

Semiologie clinică.

Facies: aspect „de lună plină” cu obraji umflați, contur rotund, împăstat; pleoape groase, edemațiate; privire ştearsă, fără adresă, şanțuri nazo-labiale şterse; nas îngroşat la rădăcină , narine etalate; buze groase cu lizereu dispărut (macrochelie).

Gâtul: rotunjit, îngroşat.

Torace: aspect globulos, reliefuri osoase şterse, cu fose supraclaviculare pline „în dom”.

Abdomen: „de batracian”, moale, musculatura hipotonă, cu puncte de herniere: hiatale, ombilicale, inghinale sau dehiscențe largi ale musculaturii abdominale.

Extremități: mâini, picioare, îngroşate, reci, sensibile la frig, cianotice, cu degete cilindrice şi boante.

Tegumente: groase, uscate, lipsite de luciu, aspre, reci, cu descuamații fine şi furfuracee, de culoare palid-gălbuie, ceroasă, carotenică, mai ales la nivelul palmelor şi plantelor. Pot prezenta tulburări trofice, dermatite, dermatoze, micoze.

Pilozitate: părul capului este mat, aspru, lipsit de luciu, cade repede, albeşte precoce; sprâncenele sunt rărite în 1/3 externă; pilozitate corporală redusă sau chiar absentă, tegumente glabre; iar pilozitatea pubo-axilară rărită.

Unghii: groase, mate, striate, lamelare, casante, periunghial prezintă tulburări trofice, eczeme, micoze.

Musculatura: pseudohipertrofie prin infiltrație, forța musculară este scăzută, contracția înceată şi dureroasă, revenire lentă (semnul Hoffman-pseudohipertrofia gambierilor cu miotonie), mioedem la pensare.

Aparat osteo-articular: articulații mărite, dureroase spontan şi la mobilizare, uneori se formează lichid intraarticular, pseudoartroze.

Aparat respirator: bradipnee, exudat pleural bilateral (pleurezie mixedematoasă), infecții acute ale căilor respiratorii superioare trenante şi cu receptivitate scăzută la tratament.

Aparat cardio-vascular: cardiomegalie, „cord în carafă” datorită infiltrației muşchiului cardiac cu mucopolizaharide, dilatației şi a exudatului pericardic în special (pericardită mixedematoasă); bradicardie, dureri precordiale, crize anginoase. Aceşti pacienți pot prezenta infarct miocardic, HTA convergentă, insuficiență cardiacă, tulburări circulatorii de tip arteritic sau venos cu tulburări trofice tegumentare.

Aparat digestiv: tulburările digestive sunt prezente şi în formele minore ale insuficienței tiroidiene. Cavitatea bucală prezintă: macroglosie cu amprente dentare, gingii palide, inflamate, infiltrate, dentiție cariată, coeficient de abraziune ridicată, smalț mat, dinți mobili, fracturi de col, resturi radiculare, pulpite, abcese, paradontopatii cronice. Vegetațiile adenoide şi amigdalele sunt hipertrofiate, la fel glandele salivare care prezintă secreție diminuată şi vâscoasă (poate duce la formarea litiazei salivare). Apar şi tulburări de masticație, de deglutiție, de tip dispeptic, disconfort hepatic (atonia vezicii biliare, colecistopatii, litiază biliară), şi tulburări de tranzit intestinal, mai ales constipație datorită hiposecreției mucoasei digestive şi bradikineziei tractului digestiv. De asemenea apare şi revărsat de lichid în peritoneu, ascită mixedematoasă.

În final se constituie la aceşti pacienți anasarca mixedematoasă.

Aparat renal: micțiuni rare, cantitate mică, uneori apare nefroangioscleroza mixedematoasă.

Tulburări neuro-psihice: sunt constante şi caracteristice, bradipsihie, somnolență permanentă, atenție greu de fixat, voință diminuată, indiferență şi lipsă de participare la fenomenele personale şi sociale, emotivitate scăzută, chiar apatie, tulburări de memorie de tipul amneziei anterograde şi retrograde, ideație lentă, bradilalie, scris infantil cu litere prost desenate sau lipsă, gestică lentă, amimie, voce moale, astenică, rugoasă, cavernoasă cu articulație defectuoasă datorită infiltrației mixedematoase a corzilor vocale. Tulburările psihice sunt de tipul: depresiei, anxietate, izolare, psihoze de diferite grade.

Tulburări senzoriale: sunt consecința infiltrației edematoase, dar şi sclerozării şi senescenței precoce. Văzul este alterat prin scăderea acuității vizuale, asteniei ochiului şi apariției precoce a cataractei; auzul este influențat prin hipoacuzie, acufene, urechi înfundate; de asemenea, apare hipo sau anosmia, iar în ceea ce priveşte sensibilitatea termică pacienții pot prezenta frilozitate.

Tulburările neurologice: sunt reprezentate prin fenomene polinevritice-nevralgii de facial, trigemen, sciatic, intercostale; ataxie, nistagmus; iar reflexele osteotendinoase prezintă contracție normală sau lentă şi relaxare prelungită, uneori absentă.

Tulburările secretorii: hiposudorație, hiposialie, hipolacrimație, hiposeboree.

Examenul glandei tiroide pune în evidență diferite aspecte: guşi de diferite dimensiuni, absența ei, cicatrici posttiroidectomie, adenopatii latero-cervicale, prezența de noduli de diferite dimensiuni unici sau multipli, iar palpatoric consistența glandei poate îmbrăca orice aspect de la moale pufoasă la elastic, lemnoasă.

Semiologie de laborator.

1. Scintigrama tiroidiană: arie tiroidiană mică sau mare cu captare redusă şi neomogenă a I^{131}.
2. Ecografia tiroidiană: face diagnosticul diferențial între diverşi noduli (chist, nodul solid, etc)
3. Radioiodcaptarea: valori scăzute, cu excepția guşii avide de iod, când valorile radioiodcaptării sunt crescute.
4. Puncție biopsie cu ac subțire, urmată de examen histopatologic.
5. Reflexograma achileană:prelungită.
6. Radiografia de şa turcică: necesară pentru stabilirea etiologiei centrale a insuficienței tiroidiene.
7. ECG: bradicardie, unde hipovoltate, eventual modificări de fază terminală.
8. EEG: unde lente, hipovoltate.
9. EMG: modificări ca în tetanie, dublete, triplete, scăderea turnoverului de calciu.
10. Dozarea T_3 şi T_4 scăzuți, şi FT_3, FT_4 tot scăzuți.

11. Dozarea TSH este crescut în hipotiroidia primară, şi scăzut în hipotiroidia secundară.
12. Iodemia şi ioduria pe 24 ore crescute indică o supraîncărcare iodată de origine exogenă.
13. Testul de stimulare cu TSH: răspuns pozitiv în leziunile hipotalamo-hipofizare şi negativ în leziunile tiroidei.
14. Testul de stimulare cu TRH: răspuns pozitiv în leziunile diencefalice şi negativ în cele hipofizare.
15. Radiografii:
    - osoase pentru vârsta osoasă,
    - articulare cu evidențierea lichidului sinovial şi a modificărilor articulare,
    - configurația de cord: „cord în carafă”,
    - pulmonare: pleurezia mixedematoasă,
    - tranzit baritat esofagian: esofag comprimat, trahee deviată, mucoasă gastrică îngroşată, tranzit intestinal încetinit.
16. Metabolismul bazal: scăzut
17. Metabolismul lipidic: colesterol, lipide crescute.
18. Metabolismul glucidic: valori normale.
19. Metabolismul enzimatic: GOT, GPT, LDH, CPK crescute.
20. Metabolismul hematoformator: anemie normocromă, normocitară, rar hipocromă.
21. Dozarea titrului anticorpilor antitiroidieni: antimicrozomali, antitiroglobulinici, antiperoxidazici.

Tulburări endocrine asociate.

Hipofiza: pot apar modificări selare, hiperplazia de reacție a celulelor tireotrope şi transformarea adenomatoasă a hipofizei rezultând semne clinice ale sindromului tumoral hipofizar (adenom hipofizar reactiv).

Paratiroide: sunt afectate direct sau secundar după tiroidectomie, apar parestezii, elemente de tip spastic (tetanie paratireoprivă)

Corticosuprarenale: lipsa hormoilor tiroidieni scade potențialul funcțional al corticosuprarenalei, mai ales în condiții de stress. Atingerea cea mai frecventă a corticosuprarenalei şi tiroidă este prin patologie autoimună, constituind sindromul Schmidt.

Pancreas endocrin: se poate asocia diabetul zaharat (tot prin patologie autoimună).

Ovare: apar tulburări ale ciclului menstrual de la oligomenoree, menometroragii la amenoree, la care se poate adăuga şi efectele excesului reactiv de PRL; tulburări de dinamică sexuală; fertilitate alterată, scăzută până la sterilitate, fiind de asemenea cauza avorturilor spontane. Organele genitale sunt infiltrate, cu mucoasă palidă, secreție vaginală vâscoasă, uter flasc, contractilitate redusă.

Testicole: tulburări de dinamică sexuală, erecție rară, incompletă, ejaculare tardivă sau absentă, apetit sexual diminuat, testicole hipotrofice de consistență diminuată şi oligoastenospermie, sterilitate.

Diagnostic diferențial:

1. cu edemele renale, cardiace, disproteinemii, dislipidemii.
2. T_4 fals scăzut în tratamentele cu salicilați, fenitoin, corticosteroizi, carbamazepin.

Tratament.

Tratamentul insuficienței tiroidiene este complex având atât scop profilactic, cât şi curativ.

Tratamentul profilactic:

- pentru prevenirea şi tratarea distrofiei endemice tiroidiene,
- evitarea utilizării drogurilor ce pot interfera procesul de biosinteză a hormonilor tiroidieni sau conversia periferică a T_4 în T_3.
- tratamentul chirurgical şi cel cu izotopi să fie corect efectuat, economicos.

Tratamentul curativ:

- substituția deficitului de hormoni tiroidieni,
- blocarea excesului de TRH şi TSH.

Aceste obiective se realizează prin administrarea de hormoni tiroidieni. Substituția tiroidiană se face individualizat şi gradat, în funcție de forma clinică, intensitatea insuficienței tiroidiene, vârstă, complicații viscerale şi metabolice. În administrarea de hormoni tiroidieni se începe cu doze mici, iar creşterea dozelor se face treptat, până la doza optimă, sub stricta monitorizare a cordului.

Preparatele medicamentoase conțin fie un hormon T_3 sau T_4, sau ambii hormoni T_3 şi T_4.

Preparate combinate de T_3 şi T_4:

1. **Tiroida®**: pulbere, extrasă din tiroidă uscată bovină, se prezenta sub formă de drajee 0,045g
2. **Novothyral®**: preparat levogir, conține L-T_4 şi L-T_3 în proporție de 4:1 sau 5:1; 100µg L-T_4+20µg L-T_3.
3. **Thyreothom®**: preparat cu compoziție la jumătate față de Novothyral.

Preparate care conțin T_4:

4. **L-Thyroxina®**: conține levo-thyroxină sodică, forma de prezentare fiind de tablete de 25µg, 50µg, 100µg, 125µg, 150µg, 200µg, doza de întreținere la adult este 150µg-200µg. De obicei se începe tratamentul de la doza cea mai mică şi se creşte la 3-4 săptămâni cu 12,5µg.
5. **Thyro 4®** 0,1 şi 0,2.
6. **Euthyrox®**.

Preparate care conțin T3:

7. **Tiroton®**: conține Liotironina de sodiu, absorbția este rapidă 1-3 ore.

Există şi preparate dextrogire Dextrothyroxina: **Detirona®**; cu efect substitutiv slab, fiind eficace mai ales ca hipocolesterolemiant. Are efect mai blând asupra cordului.

Preparatele substitutive tiroidiene, prin efectul lor calorigen, producând insomnii se recomandă a fi administrate dimineața.

COMA MIXEDEMATOASĂ

Manifestarea acută a marasmului metabolic şi visceral indus de insuficienţa sau absenţa prelungită a hormonilor tiroidieni defineşte coma mixedematoasă: poate surveni la orice vârstă, mai frecvent în a 6-7-a decadă, fiind apanajul sezonului rece şi având o rată de mortalitate mare 80%.

Tratamentul comei mixedematoase are următoarele obiective:
1. combaterea insuficienţei adrenale asociate,
2. corectarea tulburărilor hidro-electrolitice şi a hipoglicemiei,
3. ventilaţia asistată,
4. substituţia promptă cu hormoni tiroidieni: doza de L-Thyroxină în administrare unică intravenoasă este de 7µg/kgcorp.
5. combaterea hipotermiei,
6. combaterea patologiei asociate.

INSUFICIENŢA TIROIDIANĂ PRIMARĂ CONGENITALĂ (MIXEDEMUL CONGENITAL)

Apare odată cu naşterea individului când dezvoltarea organismului are loc în absenţa hormonilor tiroidieni. Ţinând cont de rolul hormonilor tiroidieni asupra organismului vom întâlni tulburări de creştere şi grave tulburări neuropsihice.

Etiologia:

- agenezie sau disgenezie tiroidiană,
- tulburări enzimatice în procesul de biosinteză a hormonilor tiroidieni,
- apare la descendenţii celor cu carenţe severe şi de durată, de iod.

Tulburări de creştere şi diferenţiere:

Aspectul la naştere: lungimea şi greutatea, sunt de obicei normale, deoarece necesarul de hormoni tiroidieni a fost acoperit de hormonii tiroidieni ai mamei. Prin urmare, la naştere nu vom sesiza semne clinice deosebite cu excepţia: prezenţa tulburărilor trofice, hernii inghinale, scrotale, ombilicale, la care se adaugă prezenţa sau nu a guşii.

Foarte rapid, sau la întreruperea alăptării, sugarul stagnează în greutate, sau creşte foarte puţin, dar nu şi în lungime. În continuare vom constata în perioada manifestă a bolii, lipsa reflexelor normale (a agăţatului, a suptului), apoi a statului în şezut. Mai târziu, copilul devine prea liniştit, nu plânge, nu ţipă, un copil „ prea cuminte” pentru a fi un copil sănătos. Ulterior nu vorbeşte, nu recunoaşte pe cei din jur, nu merge la timpul potrivit, apariţia primei dentiţii este deficitară şi întârziată cu malformaţii dentare, tulburări trofice, iar a doua dentiţie nu apare sau apare tardiv, incompletă şi cu malformaţii. Curba termică este mai joasă, răspunsul febril la infecţii este deficitar, în discordanţă cu

intensitea afecțiunii; curba creşterii ponderale se menține staționară, sau depăşeşte normalul; curba creşterii staturale rămâne staționară; are loc întârziere în apariția nucleilor de osificare, şi împreună cu calitatea inferioară a acestora se produc dizarmonii severe între segmente.

Semiologie clinică.

Aspectul este inconfundabil:

- capul mare cu ochii enoftalmici, cu narinele larg desfăcute şi baza nasului înfundată „ naş în şa”,
- frunte îngustă, mică, trapezoidală,
- cavitatea bucală cu macroglosie, boltă palatină ogivală, buze groase, răsfrânte,
- cap mare înfundat în trunchi,
- gâtul scurt şi îngroşat,
- torace globulos,
- abdomen flasc, etalat „de batracian”, cu hernii, constipație severă,
- membrele superioare şi inferioare scurtate şi curbate, frecvent luxații congenitale de şold uni sau bilaterale.
- tegumente groase, infiltrate,
- pilozitatea rară sau absentă,
- musculatura hipotonă, uneori cu mioedem la pensare,
- puls bradicardic,
- tulburările neuro-psihice sunt grave, severe de la început, ireversibile dacă substituția hormonilor tiroidieni nu se face înainte de 18-24 luni, când se produce mielinizarea filetelor nervoase. Alterarea profundă a dezvoltării şi diferențierii sistemului nervos duce la deficiențe grave, grade diferite de idioțenie, surditate, surdomutitate, bâlbâială.
- sexualizare defectuoasă, organele genitale rămân infantile, pubertatea nu se instalează, sau survine tardiv şi incomplet.
- guşa nu este obligatorie a fi prezentă.

Aspectul general al acestor copii este de *nanism dizarmonic*:

1. dizarmonie între segmentele corpului,
2. dizarmonie între dezvoltarea psihică şi vârsta cronologică,
3. dizarmonie între talie şi greutate,
4. dizarmonie între vârsta cronologică şi apariția nucleilor de osificare.

Neinstituirea precoce a tratamentului face ca aceşti indivizi să fie pierduți pentru societate.

Tratament.

Tratamentul respectă aceleaşi principii ca în tratamentul substitutiv al adultului, dar dozele sunt ajustate în funcție de vârsta copilului.

Se începe cu L-Thyroxină în doză de 10-15µg/kg/zi în primele 6 luni, apoi dozele se ajustează la intervale regulate.

DISTROFIA ENDEMICĂ TIROIDIANĂ (DET)

Este cea mai răspândită afecțiune tiroidiană, pe glob peste 300 milioane de oameni fiind afectați de această patologie. DET face parte din sindroamele determinate de deficitul iodat, prezentând importanță medico-socială şi medicală propriu-zisă. Țara noastră are o morbiditate mare de guşă endemică, tireopatiile reprezentând afecțiuni endocrine frecvente.

Definiție. Distrofia endemică tiroidiană poate fi definită ca o hiperplazie tiroidiană, apărută în anumite zone geografice cu o morbiditate crescută, de obicei netoxică, dar care se poate transforma funcțional în timp.

Etiologia. Elementul etiologic principal este carența de iod şi dereglarea sistemului hipotalamo-hipofizo-tiro-periferic, cu tulburări în hormonogeneză şi hormonosecreție. Participă şi factori favorizanți: vârsta, sex, factori ereditari genetici, dishormonogeneze.

Aportul normal zilnic de iod este de 150-200 mg; sub 50 mg apare guşa.

În endemia guşogenă pe lângă guşa netoxică, se poate întâlni şi guşă cu hipertiroidism. În zonele endemice guşogene la descendenții din familiile cu guşă netoxică sau cu hipotiroidism, întâlnim cretinismul endemic, o tulburare predominent mintală, debilitatea mintală, însoțită de variate tulburări neuro-senzoriale, surditate, gângăveală, tulburări de creştere, nanism disarmonic, etc.

Forme clinice. Ca forme clinice, întâlnim forme variate, de la imbecilitate la diverse grade de idioție, elementul predominant fiind debilitatea mintală. Formele severe de idioție se însoțesc de semne de surditate, mutitate sau surdomutitate. Cele mai uşoare forme de debilitate mintală se însoțesc de gângăveală.

Cam 2/3 din populația din zonele endemice prezintă guşi de diferite mărimi. Apar distrofii de creştere de la subnanism la nanism. Fenomenele de hipotiroidism pot fi manifeste clinic sau subclinic, celelalte funcții endocrine nu sunt de obicei alterate (dezvoltarea sexuală, fertilitatea).

Cretinismul endemic apare la generații de guşați şi dispare la simpla profilaxie iodată în masă.

Tratamentul.

Terapia cretinismului este inoperantă, cu excepția hipotiroidiei depistată precoce, cel mai târziu în a 2-a copilărie şi tratată cu hormoni tiroidieni, care reduc tulburările de creştere, câştigă câțiva centimetri în plus şi foarte moderat modelează tulburările senzoriale şi debilitatea mintală.

Profilaxia pentru generații se poate face însă, cu rezultate bune. Combaterea carenței de iod se va face:

- permanent
- adecvat grupelor de populație în funcție de sex, vârstă, mărimea guşii sau absența ei.
- cu mijloace ce pot fi controlate.

La 10 ani după începerea acțiunii de combatere a gușii și profilaxiei, primul rezultat obținut a fost dispariția noilor cazuri de cretinism, scăderea morbidității prin gușă, în general, și scăderea morbidității prin hipotirodism cu gușă.

Se va folosi pentru populație:

- sare iodată în concentrație de 20 mg%,
- sare iodată sub formă de brichete,
- la copii, gravide și mame care alăptează profilactic se administrează 1mg/săptămână de iodură de potasiu,
- la cei cu gușă mică se recomandă 2tb/săptămână după 14 ani,
- la mame care alăptează: 2tb/săptămână; dacă are gușă se va da 1 tb zilnic, 7 zile, urmate de 7 zile de pauză.
- tot ca măsură profilactică este îmbunătățirea calității apei potabile, a condițiilor de trai, a alimentației (un aport proteic crescut).

Terapia medicamentoasă. S-a încercat cu fiole de ulei iodat, dar dezantajul este determinat de absorbția lentă și reacție la locul injecției. Terapia gușii endemice netoxice poate fi făcut cu diverse forme de iod și hormoni tiroidieni, urmărindu-se anularea carenței de iod și să aibă acțiune blocantă tireotropă.

Se poate administra:

-KI-iodură de potasiu soluție 0,0250 la 200 ml în perioade discontinuu, administrare 7 zile apoi 2-3 zile pauză; la copii se administrează 1 linguriță pe zi, iar la adulți 2 lingurițe pe zi.

- Triiodtironina 40-60 mg/zi,
- L-thyroxina 100-200 mg/zi,
- extract tiroidian 10-12 mg/zi.
- **Jodid**® 100 și 200μg
- **Iodthyrox**®

Rezultate: unii autori dau până la 80% dispariția gușii după 6 luni. Rezultate mai bune vom avea dacă se administrează hormoni tiroidieni în perioade cu necesități crescute: pubertate, postsarcină, menopauză.

Terapia chirurgicală. Este indicată în:

- gușí mari voluminoase,
- guși neomogene la palpare și aspect polinodular scintigrafic,
- guși cu tulburări de compresiune,
- gușă nodulară solitară, nodul toxic sau nodul rece.

Un gușat operat va fi supus tratamentului substitutiv tiroidian timp de 5-6 luni, pentru împiedicarea hipertoniei tireotrope, urmat apoi de administrarea obligatorie de iodură de potasiu, în caz contrar apar recidive.

TIROIDITELE

Definiție. Tiroiditele se definesc ca inflamația glandei tiroide, ce poate surveni pe o tiroidă indemnă, sau pe o gușă anterior preexistentă, caz în care tiroidita poartă denumirea de strumită.
Clinic, evolutiv, tiroiditele pot avea trei aspecte:

- acută,
- subacută,
- cronică.

Etiologie. Tiroiditele au diverse etiologii:

- microbiană, ca în tiroiditele acute,
- virală, în tiroiditele subacute,
- procese autoimune, în tiroiditele cronice.

TIROIDITA ACUTĂ ŞI SUBACUTĂ (de QUERVAIN)

Diferența între cele două forme este dată de intensitatea fenomenelor.
Etiologie. Factorul etiologic este dificil de determinat:

- viruşi,
- infecții bacteriene.

Tiroidita acută este de etiologie microbiană şi poate fi:

- supurată
- nesupurată.

Tiroidita subacută (de Quervain), este de regulă de etiologie virală, ea apare cel mai frecvent în perioadele de epidemie virală.
Semiologie clinică.Debut brusc cu stare febrilă care poate ajunge în formele acute la 39-40°C, cu frisoane repetate, cu o stare de curbatură caracteristică infecțiilor: mialgii, artralgii, astenie, stare de rău, transpirații.

Patognomonic pentru tiroidită sunt fenomenle locale de la nivelul tiroidei. Fenomenele locale depind de faptul dacă tiroidita subacută sau acută a survenit pe:

- o tiroidă indemnă, când se produce o hipertrofie moderată şi globală a volumului tiroidei,

- o tiroidă preexistentă hipertrofiată putând îmbrăca orice aspect posibil: guşă mare, gigantă, uniformă, nodulară, polinodulară, etc.

Caracteristic este durerea spontană la nivelul tiroidei, care se exacerbează la palpare, la deglutiție (difuză sau la un lob sau în porțiunea unui lob). Durerea are caracter difuz, în regiunea cervicală anterioară şi mai ales la nivelul sternocleidomastoidienilor cu iradiere în vecinătate: ganglionii esofago-traheeni, cervicali, submaxilari, mastoidieni, ganglioni ce sunt dureroşi.

Din punct de vedere funcţional tiroiditele, la debut, se însoţesc de fenomene de hipertiroidism, care se topesc în fenomenele infecţioase date de infecţia tiroidiană: tahicardie, transpiraţii, insomnii.

Semiologie de laborator.

1. VSH foarte crescut, reprezintă markerul evoluţiei şi tratamentului.
2. Hiper α şi hiper β globulinemie.
3. leucocitoză cu mononucleoză.
4. PBI poate fi crescut.
5. cromatograma hormonilor tiroidieni: pe lângă produşii finali apar tireoglobuline, tirozine, globuline iodate.
6. RIC scăzută.
7. Scintigrama: tiroidă neuniform captantă, cu aspect „ mâncat de molii”.

Evoluţie. Tiroiditele pot evolua:

1. spontan spre abcedare la periferie sau într-un organ din vecinătate (trahee, esofag, tegument),
2. cronicizare,
3. vindecare cu restitutio ad integrum.

Tratament. Terapia vizează tratament etiologic şi patogenetic.

Se instituie terapie antiinflamatorie nesteroidă: fenilbutazonă, indometacin, diclofenac, şi corticoterapie. De asemenea, se utilizează sedative. În tiroiditele acute se administrează antibiotice cu spectru larg sau asociaţii de antibiotice, concomitent cu tratamentul antiinflamator şi sedarea bolnavului. Întreruperea tratamentului se face numai la normalizarea VSH-ului, cu scăderea dozelor de tratament.

În caz de fistulizare se practică drenajul chirurgical.

În caz de recidive, se poate recurge la röentgen terapie ca tratament antiinflamator, sau chiar la tiroidectomie.

TIROIDITELE CRONICE

Tiroiditele cronice se pot clasifica în funcţie de factorul etiologic în:

1. nespecifice: - autoimune: tiroidita limfocitară Hashimoto şi
tiroidita lemnoasă Riedl,
2. specifice: - TBC,
- lues,
- actinomicoză.

Tiroidita autoimună limfocitară cronică sau cum mai este denumită tiroidita Hashimoto este una din cele mai frecvente afecţiuni tiroidiene afectând 10-12% din populaţie. Tiroidita lemnoasă Riedl apare sub 1% din tireopatii este o fibroză proliferativă intratiroidiană cu extensie extratiroidiană, după unii autori fiind o variantă severă în evoluţia tiroiditei Hashimoto.

Semiologie clinică. Semnul clinic obiectiv care ne face să ne gândim la tiroiditele cronice este aspectul indurat al glandei tiroide hipertrofiate, aspect

lemnos ca în boala Hashimoto sau tiroidita cronică autoimună sau şi mai dur ca în tirodita cronică fibroasă Riedl.

Clinic, în tiroiditele Hashimoto se evidenţiază guşa difuză sau nodulară, uneori cu adenopatii latero-cervicale, iar funcţional apare: eutiroidie 80%, hipotiroidie 15%, hipertiroidie (hashitoxicoza) 5%. Tiroidita Hashimoto se asociază adesea cu alte afecţiuni autoimune:

- poliendocrinopatii:diabet insulinodependent, insuficienţă corticosuprarenală cronică (sindrom Schmidt), hipofizita, ovarita, hipoparatiroidia.
- alte afecţiuni neendocrine: vitiligo, anemie Biermer, lupus, poliartrita reumatoidă, polimiozita, etc.

Semiologie de laborator: Anticorpii antitiroidieni, antitireoglobulinici, antiperoxidază, au titruri crescute.

Diagnosticul de certitudine îl va pune biopsia. Diagnosticul de prezumţie, este dat de titrul crecut al anticorpilor antitiroidieni, care însă se găsesc şi în alte stări patologice ale tiroidei sau chiar la eutiroidieni.

Tratament. Tratament medicamentos nu are. Tratamentul chirurgical este obligatoriu, din cauza diagnosticului diferenţial dificil, uneori chiar imposibil cu neoplasmul tiroidian.

NEOPLASMUL TIROIDIAN

Reprezintă o cauză importantă de morbiditate în cadrul afecţiunilor tiroidiene, având o incidenţă anuală de 30-40 cazuri la un milion de indivizi şi o rată de mortalitate sub 1% din totalul deceselor prin cancer.

Etiologie. Factorii predispozanţi sunt:

- sexul feminin este de cel puţin trei ori mai afectat decât cel masculin; un nodul apărut la un bărbat este mai probabil cancer, decât un nodul apărut la femeie.
- vârsta copilăriei este mai frecvent asociată cu riscul crescut de malignitate a unui nodul tiroidian: 50% din nodulii tiroidieni la copii sunt maligni.
- iradierea în antecedente a regiunii capului şi gâtului pentru diverse afecţiuni: adenoidite, timus, etc.
- factori genetici dovediţi prin existenţa unor mutaţii ale unor protooncogene, precum şi mutaţii la nivelul cromozomului 10 în cazul MEN II care asociază carcinomul tiroidian medular.

Semiologie clinică. Este o boală polimorfă cu manifestări clinice generale, locale şi regionale.Aspectul tiroidei este variat, mai ales în fazele incipiente. Orice hipertrofie tiroidiană apărută brusc, cu evoluţie rapidă trebuie suspicionată de cancer tiroidian. În fazele avansate, tiroida are consistenţă fermă, dar poate fi şi moale; prezintă stergerea contururilor, aderenţă puternică de planurile profunde şi ţesuturile din jur; jenă, durere spontană sau la palpare.

Manifestări regionale:

- metastaze loco-regionale,
- fenomene de compresiune,

- disfonie,
- dispnee, tuse prin comprimarea traheei,
- disfagie prin comprimarea esofagului,
- turgescența jugularelor, cianoza feței prin compresiune vasculară,
- dureri cervicale.

Manifestări generale:

- astenie fizică, pierdere în greutate,
- uneori febră neoplazică,
- metastaze: plămâni, mediastin, oase, ficat, rinichi.

Din punct de vedere funcțional cancerele tiroidiene pot fi cu:

- hipotiroidism, frecvent,
- hipertiroidism, rar,
- eutiroidie, cel mai frecvent.

Semiologie de laborator.

1. VSH, poate fi mult crescut.
2. Scintgrama tiroidiană, variate aspecte, eventual zone captante în afara corpului tiroidian (metastaze).
3. Ecografie tiroidiană.
4. CT, RMN, angiografie.

Semne de certitudine:

5. Puncția biopsie cu ac fin sau examenul histopatologic al fragmentelor incluse în gheață sau parafină.
6. Markeri tumorali:

- tireoglobulina, cel mai bun sprijin diagnostic şi de evoluție a carcinomului tiroidian. Este crescută şi în guşa endemică, tiroidită subacută, boala Graves, etc.
- anticorpi antitireoglobulinici, cu aceeaşi semnificație.
- antigenul carcinoembrionar, folosit la pacienți operați pentru urmărirea recidivelor şi a metastazelor.
- calcitonina, prezentă în cancerul medular, utilă în screeningul familial al pacienților cu MEN II şi în urmărirea recidivelor.

Histologie.

Ca origine neoplasmele tiroidiene sunt de mai multe tipuri:

1. folicular: - papilar,
   - folicular,
   - anaplastic sau nediferențiat.
2. parafolicular: cancerul medular.
3. origine variată: - limfoame,
   - sarcoame,
   - metastaze, etc.

Cancerul papilar: reprezintă 60-70% din cancerele tiroidiene la adult şi aproximativ 80% la copii. Are o frecvență de 2-3 ori mai mare la femei, față de bărbați, îndeosebi în decada a III-a şi a IV-a de vârstă.

Cancerul folicular: reprezintă 25-30%, apare mai frecvent după 40 ani, predomină la sexul feminin. Citologic se prezintă sub 3 forme:

1. cu celule Hürthe,
2. cu celule clare,
3. guşă proliferantă Langhans-carcinom trabecular.

Cancerul anaplastic: sau nediferențiat, apare mai frecvent la vârstnici, cu guşi preexistente, la care relativ brusc încep să crească şi să determine tulburări de compresiune. Prezintă mai multe forme:

- cu celule gigante, monstruoase,
- cu celule rotunde, fără țesut conjunctiv,
- cordoane cu celule fuziforme.

Cancerul medular: apare pe celulele parafoliculare C, ce fac parte din sistemul APUD. Celulele parafoliculare C, pe lângă calcitonină, pot secreta histamină, prostaglandine, serotonină, somatostatină, ACTH, CRH, etc. Se asociază cu feocromocitomul, adenomul paratiroidian şi constituie neoplaziile endocrine multiple MEN IIa şi MEN IIb alături de cancerul gastric, cancerul pancreatic.

Diagnosticul de certitudine: este realizat prin puncția bioptică şi examen extemporaneu intraoperator şi histopatologic postoperator.

Diagnosticul diferențial. Este obligatoriu de făcut cu:

- tiroiditele cronice,
- guşi vechi,
- noduli necaptanți.

Tratamentul. Tratamentul de elecție este cel chirurgical, celelalte metode terapeutice: iradiere cu iod radioactiv, chimioterapia, cobaltoterapie fiind alese în funcție de forma histopatologică.

În timpul tratamentului chirurgical este obligatoriu în suspiciunea de neoplasm tiroidian, efectuarea examenului extemporaneu la gheață, deoarece terapeutica chirurgicală este diferită, în nodulul rece necaptant sau neoplasmul tiroidian. În fibroadenomul tiroidian se extirpă nodulul, în neoplasmul tiroidian se efectuează tiroidectomie totală, necesară în abordarea postoperatorie cu iod radioactiv a eventualelor metastaze.

Neoplasmul tiroidian apărut pe epiteliu funcțional este un neopasm curabil, chiar cu metastaze, prin tratament specific cu iod radioactiv ele fiind topite.Nu toate neoplasmele tiroidiene beneficiază de tratament cu iod radioactiv, ci numai neoplasmele apărute pe epiteliu funcțional al tiroidei, epitelioamele, adenocarcinoamele, în timp ce formele nediferențiate sau cele pe țesut conjunctiv, sarcoamele nu beneficiază. Se va face cobaltoterapie, röentgen terapie, chimioterapie.

Postoperator se va efectua substituție tiroidiană cu rol substitutiv şi supresor hipofizar.Se va controla aproxmativ la 6 luni nivelul tireoglobulinei şi a calcitoninei, orice creştere a lor, fiind un semnal de alarmă, de reactivare, recidivă sau metastaze.

PARATIROIDELE

Sandström în 1880 şi apoi Nicolas 1893 au făcut prima descriere a paratiroidelor. În 1900, Vassale şi Generali prin ablația paratiroidelor au produs experimental tetania, iar semnele hipocalcemiei în urma ablației au fost semnalate de Mac Callum şi Voegtlin. Primul care a intuit efectul terapeutic al calciului în tetanie a fost C.I.Parhon. În 1907 Baekeley şi Beebe au făcut primul studiu asupra principiului activ secretat de paratiroide. Collip în 1924 extrage un polipeptid din paratiroidă şi îl denumeşte parathormon.

Anatomie.

Glandele paratiroide sunt în număr variabil cu specia (2,4,6). La om sunt 4, situate pe peretele posterior al celor doi lobi tiroidieni. Provin din pungile brahiale III şi IV de unde derivă şi timusul, şi coboară. Aplazia paratiroidelor şi a timusului constituie sindromul Di George. Patologic paratiroidele pot fi în mediastinul anterior sau posterior.

Paratiroidele conțin 3 tipuri de celule:

1. celule principale, care sintetizează parathormonul, bogate în reticul endoplasmic, aparat Golgi,
2. celule clare, care sunt celule apoase, o variantă a primelor şi au acelaşi aspect, fiind în repaus,
3. celule oxifile cu rol neelucidat.

METABOLISMUL FOSFO-CALCIC

Ionul de calciu are un rol esențial în organism, părticipând la toate procesele biologice:

- în transmiterea influxului nevos,
- eliberarea neurohormonilor,
- în contracția musculaturii striate, netede şi cardiace,
- în procesele de coagulare şi hemostază,
- mineralizarea şi remanierea osoasă,
- afectează procesele secretorii ale glandelor exo şi endocrine, participă la interrelația receptor-hormon,
- în celule calciu este în mitocondrii şi microzomi, Ca^{2+} mitocondrial trece în citosol fiind necesar în activitatea sistemuliu enzimatic cAMP dependente,
- Ca^{2+} afectează direct procesul de fosforilare oxidativă şi utilizarea ATP-ul. Din aceste motive se administrează medicamentele care blochează intrarea Ca^{2+} în cord, mai ales în cordul ischemic.
- Ca^{2+}afectează indirect Ph-ul celular, conținutul celular în fosfor şi magneziu.

- el este component al membranelor şi influienţează permeabilitatea celulară şi funcţiile enzimatice.

Organismul are 1200-1400 gr. calciu din care 99% este extracelular şi cel mai mult în ţesutul osos. În lichidul extracelular este doar 1,5 gr. Aportul de calciu este alimentar, pâine albă, ouă, lapte şi derivatele lui, legume verzi.

Necesarul zilnic se estimează la 1000 mg calciu, necesarul fiind mai mare în creştere, naştere şi lactaţie. Absorbţia preponderentă este la nivel duodenal, fiind un proces activ, necesitând o proteină de transport Ca^{2+}BP (calciu bound protein). Eficienţa transportului depinde de concentraţia Ca în organism, fiind mai mare în carenţe, redusă în exces de calciu, de conţinutul alimentar, fiind redusă în prezenţa fosfaţilor, a acidului fitic, acizilor oxalici din vegetale, a grăsimilor cu care formează complexe insolubile. De asemenea este crescută în prezenţa HCl, aminoacizilor, a citratului.

Absorbţia intestinală de calciu este parţială, deci 1000 mg se absoarbe jumătate, din care 300mg sunt secretate ulterior în lumenul intestinal, deci absorbţia netă este de circa 100-200 mg/zi. Calciu absorbit trece în poolul extracelular şi se echilibrează prin interschimb rapid cu calciu interschimbabil din ţesuturile moi şi oase. Calciu ultrafiltrabil trece în capilarele glomerulare. Se filtrează aproximativ 8g/zi din care 98% este reabsorbit, 100-200 mg fiind eliminate prin urină. Reabsorbţia calciului filtrat de-a lungul nefronului este similară celei de Na, adică 2/3 în tubul proximal, 20-25% în ansa lui Henle şi 10% în tubul distal, restul în cel colector. Se sugerează o corelaţie directă între reabsorbţia de Na şi de calciu; factorii care cresc reabsorbţia proximală a Na cresc şi reabsorbţia proximală de Ca şi invers. Astfel, factorii care cresc expansiunea volumului extracelular, ca ingesta sau infuzia de NaCl, sau administrarea de mineraloregulatori, deprimă reabsorbţia de Na, dar şi de Ca; invers, factorii care contractă volumul extracelular, ca restricţia de NaCl, administrarea de thiazide, stimulează reabsorbţia de Na şi Ca.

Parathormonul, calcitonina şi fosforul anorganic, care controlează metabolismul calciului apar cu acţiuni independente de modificarea indusă de Na, ceea ce sugerează acţiunea în zona distală a nefronului în care transportul de Na şi Ca sunt disociate.

În circulaţie, metabolic activ este calciu ionic care reprezintă 50%şi 46% calciu este legat reversibil de albumină. O mică cantitate este difuzabil – complexat (asociat cu citratul).

Concentraţia plasmatică a calciului este:

8,8-10,2 mg% sau
2,20-2,55 mmol/l.

La un individ sănătos, independent de aportul de calciu, variaţiile calcemiei nu depăşesc 0,3% datorită faptului că metabolismul are o reglare homeostazică şi organismul are un depozit de calciu osos.

Sistemul osos:

Scheletul conţine 99% calciu sub 2 forme:

- amorfă,

- cristale similare cu hidroxiapatita.

- Sărurile de calciu reprezintă 1/3 din greutatea corpului, masa proteică 1/5, restul apă.
- Matricea osoasă este formată din: colagen 95% şi 5% mucopolizaharide.
- Osul mai conţine: sodiu, magneziu, fluor, clor, carbonat, citrat.

La nivelul osului sau descris două procese de remaniere:

1. interschimb ionic izo, şi hetero ionic, produs la suprafeţele insuficient calcificate. Este un proces continuu, dar nu modifică valoarea calcemiei şi a fosfatemiei.
2. remaniere osoasă, depuneri şi rezorbţie osoasă, datorat celulelor osoase şi reglat hormonal şi care modifică valoarea calcemiei şi fosfatemiei.

Celulele osoase sunt de mai multe tipuri:

a.*celule generatoare* – suşe,

b.*osteoblaste*, care se găsesc la limita osului calcificat şi necalcificat; sintetizează colagen, fiind derivate din proosteoblaste.

c.*osteocite*: care stimulate, au rol în rezorbţia osoasă, produc lactat şi citrat, sunt bogate în lizozomi şi colagenaze, au rol în depolimerizarea matricei.

d.*osteoclaste*: sunt celule voluminoase, multinucleate, cu conţinut în hidroxilaze acide şi lizozomi.

Aceste celule sunt interconversibile. Calcitonina stimulează conversia osteoclastelor în osteoblaste.

Depunerea osoasă are 2 etape:

1. sinteza matricei,
2. mineralizarea ei.

1.*Sinteza matricei*. Colagenul din matrice este sintetizat în osteoblaste. În ribozomi se sintetizează protocolagenul, cu 1200 AA, iar din protocolagen se ajunge la colagen prin hidroxilarea unor aminoacizi. Astfel prolina se hidroxilează şi devine hidroxiprolină, iar lizina devine hidroxilizină. În transformarea lui în colagen, protocolagenul se asociază hidrocarbonatelor şi formează glicoproteină, fază petrecută intracelular.

Colagenul este eliminat extracelular, se deshidratează, proces ce reduce solubilitatea şi devine insolubil, formând osteoidul capabil să mineralizeze. De la iniţierea sintezei de colagen până la mineralizare trec 8-10 zile.

2.*Mineralizarea matricei*. Faza iniţială a mineralizării nu este precisă. Nu se ştie când se face nucleerea, dacă legătura se face prin carbonat sau fosfat, şi se leagă de serine sau hidrocarbonate.

Raportul ionilor de Ca şi P trebuie să ajungă la o solubilitate în medie 1,5 Ca^{2+}/ P=1,33-1,66. Când se atinge acest raport se produce precipitarea. Iniţial se formează Ca fosfat amorf, care prin maturizare se converteşte în cristale similare hidroxiapatitei, dar şi alte cristale (OPC octocalciu fosfat unde Ca^{2+}/P=8,6). Fibre de colagen similare sunt şi în alte părţi ale organismului, ex. pielea.Pirofosfatul competiţionează şi împiedică depunerea de calciu la nivel de

colagen în organism. În os, pirofosfatul este redus de pirofosfatază şi fosfataza alcalină şi îl inactivează.
Resorbția osoasă: intervin colagenaze şi hidroxilaze acide, care degradează matricea şi eliberează minerale. Procesele de depunere de matrice şi mineralizare pot fi afectate independent, ex. rahitism şi osteomalacie, nu se face mineralizare, dar matricea este normală. În osteoporoza din sindromul Cushing nu se formează matricea şi deci nu se face nici mineralizare.

În concluzie: osul este un organ deosebit de plastic, în permanență remaniere. Depozitarea calciului are loc pe o tramă proteică. Structura lui:
- fascicole de colagen, alcătuit din fibre de colagen, pe care se depune cristalul osos.
- între fascicolele de colagen se găseşte substanța proteică, osificată, numită oseină,
- colagenul provine din:
  prolină-$^{\text{prolinhidroxilaza}}$hidroxiprolina----protocolagen----colagen.
- cristalul osos este format din apatită, un hidroxid de fosfat de calciu la care se adaugă alte săruri de calciu, potasiu, clor, fluor.

Oseina este formată din acid condroitin sulfuric, glicuronic şi alte săruri ale acidului sulfuric. Formarea şi remanierea osoasă depinde de celule speciale cu evoluție foarte curioasă.
Celula suşă-osteocite-preosteoblaste-osteoblaste-preosteoclaste-osteoclaste care pot să se transforme din nou în celula suşă. Aceste celule sub stimuli diferiți, primesc funcții diferite.

Osteoblastele intervin în sinteza osoasă, iar osteoclastele în liza osoasă. Osteoblastele pun în libertate două enzime:
1. prolinhidroxilaza care intervine şi transformă prolina în hidroxiprolină care trece în protocolagen şi în final în colagen şi acesta se depune pe cristalul osos.
2. fosfataza alcalină intervine în unirea calciului cu fosforul şi formează apatita sau fosforilatul de calciu.

Osteocitele determină liza osoasă prin două enzime:
1. colagenaza care determină liza colagenului,
2. citrat de hidrogenază care în competiție cu fosfataza alcalină formează săruri solubile de citrat de calciu care nu mai rămân fixate pe colagen şi eliberează calciul din citrat ducând astfel la liza osoasă.

REGLAREA METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC.

Sistemele de reglare ale metabolismului calcic sunt complexe. Metabolismul calciului este controlat prin acțiunea independentă şi interdependentă a trei hormoni:
1. parathotmonul (PTH),
2. calcitonina (CT),
3. hormonul D.

Aceşti factori acționează la nivelul organelor implicate: renal, osos, intestinal, deci la nivelul tuturor țesuturilor unde există un proces activ de calciu.

PARATHORMONUL.

Este un polipeptid cu 84 AA, provine dintr-un prehormon cu 109 AA, care prin scindare duce la fracțiuni cu 34 AA care sunt active din punct de vedere biologic. Deci peptida cu 84 AA este un precursor, care se scindează în fracții mici, fie în celula paratiroidiană, fie la nivel de receptor. Din această cauză dozarea RIA este dificilă.

Este degradat hepatic, mai puțin renal. Parathormonul intervine în procesul de formare şi liză osoasă, acționând prin cAMP la nivelul organelor „țintă": os, intestin, rinichi, cristalin, dinte, glande salivare, având rolul de a aduce calciul în sânge, intervenind în reglarea calcemiei.

Parathormonul este factor hipercalcemiant. Secreția lui este stimulată de scăderea concentrației de calciu ionic. Acest ion este esențial în conversia prohormonului în hormon activ. Intervin două faze:

a.una de eliberare a hormonului existent sintetizat;

b.faza tardivă în care se produc noi sinteze, dacă stimulii persistă.

Eliberarea de PTH este mediată de cAMP şi stimularea adenilciclazei, sensibilă la concentrația de ioni de calciu. Sensibilitatea celulelor paratiroidiene la concentrația de Ca^{2+} este mai mare decât a oricărui țesut.

Acțiuni:

Se acceptă în prezent că PTH menține concentrația de Ca^{2+} acționând la toate nivelele: osos, renal, intestinal, muşchi netezi şi striați. În unele acțiuni PTH-ul are nevoie de prezența vitaminei D necesară în sinteza proteinei transportatoare de Ca^{2+}. PTH stimulează absorbția intestinală de Ca^{2+} în prezența vitaminei D.

La nivel osos:

- stimulează activitatea şi durata de viață a osteoclastelor şi inhibă transformarea lor în alte tipuri de celule.
-stimulează activitatea osteocitului şi modifică Ph-ul, favorizând depolimerizarea matricei.
- la os, reduce sinteza de colagen şi multiplicarea celulelor osoase, deci, PTH favorizează rezorbția osoasă.

La nivel renal:

-PTH-ul ar trebui să crească rezorbția de calciu. Dar găsim hipocalcemie în tetanie şi hipercalcemie în hiperparatiroidism. Este vorba de un prag renal pentru calciu: dacă calciu este sub 7mg nu apare în urină; la fel dacă este peste 12 mg, se elimină prin urină.

-PTH are o acțiune directă asupra fosforului. Se reduce rezorbția tubulară de P şi creşte excreția de fosfat, calciu, sodiu, potasiu şi carbonat. Excreția de fosfor este mai mare decât filtratul glomerular, deci nu reduce numai retrorezorbția de fosfor, ci determină şi excreția fosfatică producând fosfaturie.

-Deci la nivel renal activează eliminarea fosforului şi rezorbţia tubulară de calciu.
La nivel intestinal:
-PTH intervine activând absorbţia intestinală a calciului.
Reglarea secreţiei de PTH: depinde de valoarea calcemiei, se face prin mecanism de feed-back negativ: scăderea calcemiei în sânge duce la creşterea secreţiei de PTH ceea ce va duce la liză osoasă; creşterea calciului în sânge scade secreţia de PTH.

În reglarea secreţiei de PTH mai intervin: calcitonina şi 1,25 dihidroxicolecalciferolul = D_3.

CALCITONINA.

Calcitonina este un hormon hipocalcemiant, fapt dovedit în 1961 de către Copp şi colab, considerând calcitonina ca fiind secretată de celulele parathormonului. Ulterior s-a dovedit că este secretată de tiroidă şi a fost denumită de Hirsch tirocalcitonină. În 1965 Care, confirmă originea tiroidiană a calcitoninei şi o identifică cu cea descrisă de Copp.

Cercetările recente, au arătat că nu există calcitonină în paratiroidă, ci numai în tiroidă. Natura celulelor secretante de calcitonină este aratată în 1932 când s-a descoperit la nivelul tiroidei prezenţa unor celule cu caracter neuro-vegetativ, numite celule „C”, considerându-se originea lor în ultimul corp brahial. Ulterior, s-a văzut că aceste celule provin din creasta neurală. De fapt ele sunt celule APUD de origine neuroectodermică. La mamifere migrează şi sunt încorporate difuz în glanda tiroidă. La vertebratele inferioare, ele migrează numai până în corpul ultim brahial.

Calcitonina a fost izolată la 8 specii animale, a fost sintetizată la 5 specii (bovină, porcină, peşte, somon şi om), iar în terapie se utilizaează numai trei preparate care conţin secvenţe de AA necesare terapiei: umană, porcină şi somon, ultima având activitate de circa 40 ori mai mare faţă de celelalte.

Calcitonina apare în perioada intrauterină şi scade cu vârsta. Ea are o secreţie ciclică: maximum la amiază, secreţia scade după-amiază, valorile se menţin scăzute în timpul nopţii şi în primele ore ale dimineţii.

Structura este reprezentată de un lanţ de 32 AA, cu o punte disulfidică între 1 şi 7. Cercetări recente sugerează existenţa unui precursor care conţine şi un al doilea hormon hipocalcemiant: Katacalcina, cu efect direct, dar şi de potenţare a calcitoninei. Diferenţele de specie între secvenţe explică activitatea şi durata de acţiune diferită a preparatelor în funcţie probabil şi de sensibilitatea receptorilor. Cea mai activă şi apropiată de calcitonina umană este calcitonina somonului.

Acţiuni:
-Acţiunile calcitoninei sunt încă neprecizate în totalitate. Au fost cercetate la variate specii şi este posibil ca acţiunile să difere, astfel la peşti apare cu rol în adaptarea la mediu.

-Acţiunile hipocalcemiantă şi hipofosfatemică apar în interdependenţă cu ceilalţi doi factori de control ai homeostaziei calcice, de PTH şi metaboliţii hormonali ai vitaminei D_3. Iniţial s-a sugerat că este un hormon antagonist PTH-ului, dar corelaţiile apar mai mult indirecte, prin intermediul calcemiei. Calcitonina este numai parţial antagonistă hormonului paratiroidian.
-Nu are acţiune la nivelul intestinului.
-La nivel renal are acţiune de inhibiţie a resorbţie tubulare de calciu şi de creştere a clearence-ului de P, Na, K, Mg.
-La nivel osos, se opune acţiunilor induse de PTH şi vitamina D_3.
-Reduce resorbţia osoasă, inhibă osteoliza, deprimând activitatea osteoclastică.
-Stimulează conversiunea osteoclastelor în osteoblaste.

Prin acţiunile ei, se produce scăderea calciului seric total, a fracţiunii legate de proteine şi a celei ionizate.

Mecanismul de acţiune ar fi prin cAMP şi influenţarea pompei calcice prin fixarea pe un receptor de membrană diferit de cel pentru PTH, cu reţinerea calciului la nivel celular.

Relaţiile calcitoninei cu vitamina D_3 sunt în cercetare: din observaţiile adunate, apar că sunt de stimulare reciprocă: $1,25(OH)_2$-D_3 stimulează secreţia de calcitonină, care la rândul ei stimulează activitatea 1α-hidroxilazei necesară metabolitului hormonal. Este posibil ca aceste acţiuni de stimulare reciprocă să aibă importanţă în unele perioade fiziologice: creştere, graviditate, lactaţie. Creşterea simultană a celor doi hormoni protejează scheletul şi dirijează acţiunea metabolitului vitaminic activ la nivel intestinal.

Stimularea secreţiei de calcitonină se efectuează prin:

- concentraţia plasmatică a calciului,
- hormoni gastro-intestinali: gastrină, enteroglucagon, pancreozimină, colecistokinină.

Calcitonina inhibă secreţia gastrică, volumul ei, aciditatea liberă şi totală, secreţia de pepsină, secreţia pancreatică exo şi endocrină. Se pare că ea ar fi un hormon de ajustare a hiperglicemiei postprandiale.

Unele acţiuni ale calcitoninei apar similare cu somatostatina şi este posibil să fie mediate prin acest hormon. S-au mai semnalat acţiuni ale CT asupra hipofizei în special asupra prolactinei şi unele acţiuni asupra sistemului nervos de tip analgezic.

În ceea ce priveşte raportul CT cu hormonii sexuali, sugerate de faptul că secreţia de CT scade cu vârsta (un hormon necesar vieţii nu ar trebui să scadă cu vârsta) şi invers, procesele osteoprotice cresc cu vârsta mai ales la femeia după menopauză. Se ridică problema dacă acest hormon nu intervine în osteoporoza din menopauză. Se susţine că estrogenii au acţiune asupra osului (osteoporoza din menopauză se explică prin faptul că nu sunt estrogeni), dar mecanismul de acţiune nu este elucidat. Cercetările Institutului C.I.Parhon, asupra calcitoninei, arată că acţiunea hormonilor sexuali asupra osului ar putea fi mediată de calcitonină.

În concluzie: importanța calcitoninei în homeostazia calcică rămâne a mai fi stabilită, nu s-au identificat sindroame hipo sau hiperfuncționale. Mai mult chiar, secreția excesivă din cancerul medular tiroidian, nu se însoțește de hipocalcemie severă. S-a sugerat fără a fi confirmat, un exces calcitoninic în unele cazuri de osteoporoză familială.

Totuşi calcitonina a găsit o aplicație clinică în tratamentul bolii Paget, fiind singurul tratament al acestei afecțiuni.

HORMONUL D

Alt factor important în controlul homestaziei calcice este vitamina D şi metaboliții ei. Vitamina D este un hormon, deci nu intră în compoziția alimentelor, se sintetizează în organism, are receptori specifici, reglează procesele metabolice şi nu intră în procesele metabolice.

Este un hormon sterolic, şi metabolismul ca şi mecanismul de acțiune este similar hormonilor steroizi.

Sinteza:

Are loc la nivel hepatic din colesterol. Transportat prin bilă, în intestin se produce prima modificare a colesterolului fiind convertit în 7-dehidrocolesterol, un prohormon. Din intestinul subțire este transportat în circulație şi de aici în tegumente, unde sub acțiunea razelor UV suferă o reacție fotochimică şi este convertit în colecalciferol sau vitamina D.

Spre deosebire de ergocalciferol, sterol biologic activ produs sub acțiunea ultravioletelor la plante, colecalciferolul nu are activitate biologică, aceasta fiind câştigată prin două hidroxilări succesive:

1. prima treaptă în activare are loc la nivel hepatic, sub acțiunea 25-hidroxilazei formându-se 25-OH colecalciferol,
2. a doua etapă a bioactivării, se produce la nivel renal în mitocondriile canalelor tubulare renale şi constă în hidroxilarea la C_1 cu formarea de 1,25 dihidroxicolecalciferolul sau vitamina D_3, care este forma activă.

Spre deosebire de hidroxilarea hepatică, a doua hidroxilare este o treaptă limitativă sub control hormonal şi biochimic. La nivel renal se mai poate hidroxila la nivelul C_{24}, dând 24, 25 dihidroxicolecalciferolul, formă inactivă biologic.

Formarea metabolitului activ $1,25(OH)_2\ D_3$ este în funcție de concentrația Ca şi P seric. Hipocalcemia ca şi hipofosfatemia sunt stimuli primari ai activării 1-hidroxilazei, PTH care şi el este activator a 1α hidroxilazei, mediază probabil acțiunea hipocalcemiantă şi acționează indirect prin hipofosfatemie. Adițional există şi un feed-back între valorile circulante ale $1,25(OH)_2\ D_3$ şi sinteza lui. Efectul poate fi direct sau indirect prin supresarea secvenței hormonului paratiroidian, probabil tot prin mecanism de feed-back paratiroidele având receptori specifici pentru metabolitul hormonal al vitaminei D_3.

La indivizii normali, valorile metabolitului activ $1,25(OH)_2\ D_3$ sunt de 1-2μg/ml, de 100 ori mai mici față de valorile 25-OH D_3.

Rolul acestei vitamine, de fapt hormon, aşa cum s-a arătat este :
- în sinteza proteinei de transport al calciului CaBP.
- în stimularea absorbției calciului la nivel intestinal,

În concluzie, vitamina D:
- favorizează depunerea calciului în os,
- este vitamină UV dependentă,
- se sintetizează sub stratul pigmentar al tegumentelor,
- suferă 2 hidroxilări la C_{25} la nivel hepatic şi C_1 la rinichi, devenind forma cea mai activă biologic.

Patologia corelată cu vitamina D_3: rahitismul şi osteomalcia.

OSTEOMALACIA ŞI RAHITISMUL

Osteomalacia, sau osul moale, este datorită unui defect în mineralizarea osoasă; în timpul creşterii defectul interesează şi cartilajele epifizale, iar termenul aplicat este de rahitism. Ambele afecțiuni se caracterizează prin creşterea valorilor totale de osteoid necalcificat din os. În osul normal aproape toată matricea este calcificată; fragmente minuscule de osteoid necalcificat pot persista la marginea trabeculelor osoase, unde se face depunerea osoasă.

În osteomalacie, inițial, fragmentele necalcificate sunt discrete, dar suprafața lor este crescută față de normal; se extinde în timp, cuprinzând suprafețe din ce în ce mai întinse. Decalcifierea este generalizată, pe acest fond apărând zone de rarefiere lineară, aşa numitele pseudofracturi. Spre deosebire de osteoporoză, demineralizarea coloanei vertebrale este mai rar întâlnită; cazurile de osteomalacie a coloanei fiind cunoscute sub numele de osteomalacie axială.

Prezența țesutului osteoid nu este suficientă pentru diagnostic, acesta putând fi prezent şi în alte afecțiuni, cu formare exagerată de os ca: boala Paget, hiperparatiroidism primar, tireotoxicoze. În osteomalacie este o combinație de formare accelerată de osteoid, cu mineralizare defectuoasă (se pun în evidență cu tehnica simplă a tetraciclinii).

La copii, creşterea encondrală a osului este de asemeni deficitară: nu se mineralizează normal matricea intercelulară dintre celulele cartilaginoase hipertrofice de la baza platoului epifizal. Conversiunea cartilajului în os nu se produce şi apare rahitismul cu hipertrofia celulelor cartilaginoase şi aspectul caracteristic afecțiunii.

Cauzele acestor afecțiuni sunt variate, dar toate duc în final la carențe de vitamina D_3 şi a metaboliților ei hormonali:

- cauze alimentare,
- expuneri insuficiente al raze UV,
- defecte în sinteza metaboliților activi,
- tulburări în sensibilitatea receptorilor,
- unele condiții patologice: gastrectomii parțiale
  atrezii congenitale ale tractului biliar,

ciroze congenitale,
hepatite,
pancreatite.

Pot apare după administrarea de fenilhidantoină şi după barbiturice: ele stimulează sistemele enzimatice microzomale, care măresc procesele catabolice, hidantoina inhibând şi absorbţia intestinală a calciului, ar avea şi efect direct asupra mineralizării osoase.

La copii, fenomenele clinice şi radiologice apar în primele 3-4 luni de viaţă: primele leziuni sunt cele craniene, deformaţii toracice în carenă, mătănii costale, deformaţii costale, dentiţie întârziată, iar mai târziu apar modificări şi ale oaselor lungi. La adult nu sunt deformaţii osoase-leziunile se pun în evidenţă radiologic.

Semiologie de laborator:

- Dozarea mineralelor din sânge şi urină:
  - hipocalcemie,
  - hipocalciurie,
  - hipofosfatemie,
  - hipofosfaturie
  - fosfataza alcalină este crescută.
- Radiografii osoase.

În unele cazuri unde avem o reacţie hiperparatiroidiană, este prezentă şi fosfaturia deci este un rahitism fosfaturic.

Forme clinice de rahitism.

1.Forma clasică dependentă de vitamina D_3

2.Pseudorahitismul-defect de receptor cu valori de $1,25(OH)_2$ D_3 crescute, formă rară.

3.Forma hipofosfatemică, care poate fi ereditară, legată de cromozomul X sau sporadică.

4.Rahitism renal, de cauză renală se explică printr-un deficit în hidroxilare la C_1.

Tratament.

Rahitismul şi osteomalacia se caracterizează prin dublă deficienţă de calciu şi fosfor şi nu poate fi tratată decât cu vitamina D, care are acţiune nu numai asupra absorbţiei intestinale de calciu, dar şi de fosfor.

Se administrează sub formă de calciferol 0,5-2,5 mg/zi, dar preferabil se va face cu metaboliţii hidroxilaţi sau dihidroxilaţi, în doze de 0,5-1µg/zi. Răspunsul cel mai bun este în rahitismul vitamino-dependent; pentru rahitismul cu defect de receptor, dozele sunt în general mai mari; forma hipofosfatemică este o formă refractară, iar în rahitismele renale se va administra vitamina D dihidroxilată.

În ceea ce priveşte hipervitaminoza D, administrarea în doze mari a vitaminei D are efect toxic, determinând hiperfosfatemie, hipercalciurie şi decalcifiere osoasă.

HIPOPARATIROIDISMUL

Definiție.

Reprezintă o afecțiune determinată de hipofuncția paratiroidelor dată de alterarea, punerea în repaus sau absența paratiroidelor.

Etiologie.

Cauza obişnuită a hipoparatiroidismului

1. chirurgicală: prin scoaterea paratiroidelor, în cazurile de tiroidectomie totală aplicată în neoplazii tiroidiene, tiroidite cronice sau în utilizarea radioiodului – cauza cea mai frecventă în trecut.
2. familială: forma idiopatică tranzitorie recesivă legată de sex, mai frecvent la băieți.
3. congenitală: sindromul De George-agenezie timică şi paratiroidiană.
4. neonatală: formă tranzitorie datorită tratamentului excesiv a mamei cu calciu (paratiroidele fătului sunt puse în repaus) sau datorită alimentației excesive cu lapte de vacă.
5. forme dobândite-prin toxiinfecții alimentare.
6. forme mixte: genetice, infecțioase şi cu patologie autoimună.

Consecințele insuficienței paratiroidiene sunt umorale:

- în sânge Ca este scăzut,
- creşte eliminarea Ca intestinal,
- scade eliminarea Ca urinar,
- se produce o scădere a eliminării fosforului urinar.

Simptomatologia clinică este consecința scăderii calciului sanguin, a calciului ionizabil (care este calciul activ biologic). Clinic, manifestările sunt consecința rolului modulator al calciului asupra excitabilității nervoase şi neuro-musculare în principal. Paralel cu modificările calciului se produc şi modificări ale magneziului, ceea ce ne permite să vorbim de o insuficiență calcică şi magnezică. Aceste manifestări datorate hipocalcemiei sunt mai grave cu cât insuficiența calcică este mai accentuată şi mai prelungită în timp.

Forme clinice.

La adult întâlnim 3 forme clinice ale insuficienței paratiroidiene:

1.*Spasmofilia*, tetania latentă, cea mai uşoară formă, în care calciul este normal, se modifică în anumite condiții, vom găsi o proastă homeostazie a calciului.

2.*Tetania propriu-zisă* sau tetania acută, sau criza tetanică şi

3.*Tetania cronică*, în care avem prelungirea în timp a insuficienței calcice.

Tetania este numele complexului simptomatic cronic sau acut, caracterizat prin rezultanta grupării semnelor de hiperexcitabilitate neuro-musculară, trofice şi psihice având drept cauză, hipocalcemia. Termenul de tetanie a fost dat de Corvisart în 1852.

Semiologia formelor clinice enumerate este comună, ceea ce diferă sunt intensitatea şi consecințele perpetuării în timp a insuficienței calcice.

TETANIA LATENTĂ – SPASMOFILIA

Individualizarea tetaniei din sindroamele hipertonice a fost făcută de Corvisart şi Trousseau în 1852-1862, iar în 1886 Mikulicz a semnalat crize de comiţialitate în cadrul tetaniei.

Definiţie.

Spasmofilia poate fi definită ca hiperexcitabilitatea neuro-musculară declanşată de emoţii, oboseală efort, conflict.

Este cea mai polimorfă formă de manifestare tetanică, la graniţa patologicului, care deseori se confundă cu nevroza. Prin polimorfismul manifestărilor are totuşi o serie de semne obiective care o separă net de nevroză.

Semiologia clinică.

Manifestări subiective:

Acuzele subiective sunt deosebit de variate, numeroase, cu accente individuale şi variabile de la caz la caz, iar gruparea lor şi lipsa unui suport lezional, constituie adevărate nevroze sistematizate: nevroză cu manifestări cardiace, digestive, etc.

Cele mai frecvente acuze şi mai ales importanţa acordată lor de către bolnav sunt:

- senzaţia de nod în gât-corespunde unui spasm esofagian, ocazional sau permanent, dând bolnavului impresia că are ceva de înghiţit şi care persistă şi după deglutiţie.
- alimentele solide şi chiar lichide uneori trec greu, cu „noduri”.
- acroparesteziile-senzaţie de înţepături, furnicături, amorţeli în degete sau extremităţi. Apar spontan, sau mai ales la frig, la compresiuni mecanice sau oboseala grupelor musculare respective.
- tulburări neuro-psihice: nervozitate, irascibilitate, emotivitate.
- astenie fizică şi psihică, chiar cu caracter matinal, toate dominate de stare de anxietate, bolnavii sunt neliniştiţi, temători, pesimişti, sunt ca şi cum ar aştepta să se întâmple ceva neplăcut, ei văd partea pesimistă a lucrurilor.

Mereu le este teamă că n-au făcut ceea ce trebuie, prezintă anguozitate, stări ce pot merge până la stări obsesionale de psihastenie. Ei sunt obsedaţi de o melodie, poezie, vers, etc. Nevroza lor se încadrează în categoria nevrozelor anxios-depresive.

- au insomnii, somnul lor este bântuit de coşmaruri. Deseori visele lor sunt cu subiect zoomorf, sau cu căderi în gol, în vid.
- sunt oameni agitaţi, febrili, mereu activi, mişcători, tahichinetici.

Se spune că manifestările tetaniei latente sunt centrifuge la extremităţi: ale capului, ale membrelor, amorţeli, furnicături, înţepături, senzaţie de deget mort. Sunt oameni care stând rezemaţi pe un membru amorţesc, mâinile le sunt reci cu o transpiraţie rece, le răcesc uşor mâinile şi picioarele, la nivelul tegumentelor se produc fenomeme vasomotorii cu uşurinţă: tegumentele iau aspect marmorat, se învineţesc mâinile la frig, în stare crepusculară au secuse musculare, se zbate ochiul, spasm fascicular al buzelor, etc.

Toate acestea, traduc spasme vasculare şi spasme musculare, dar de durată şi intensitate scurtă. Survin când în organism se instalează o stare de alcaloză de obicei, după oboseală, hiperpnee, ingesta de alcaline, stări febrile, tulburări digestive. Toate demască hiperexcitabilitatea neuro-musculară instalată ocazional cu unul din prilejurile de dezechilibru calcic.

Se mai adaugă constipația cronică, spastică, colon iritabil, fenomene de dischinezie biliară, uneori crize de pseudoastenie, dischinezii traheobronşice.

Frecvent survin la femei premenstrual-hiperestrogenemia dezechilibrează homeostazia calcică.

*Manifestări obiective***.**

Aceste semne dobândesc valoare de diagnostic, prin punerea în evidență a hiperexcitabilității neuro-musculare prin manevre mecanice sau electrice făcute pe un nerv motor.

Semne de hiperexcitabilitate neuro-musculară:

1. *Semnul Chwosteck* – percuția nervului facial la jumătatea distanței dintre tragus şi comisura bucală. Se prezintă în mai multe grade, după numărul de grupe musculare antrenate în contracție, petrecându-se o contracție în fulger ale muşchilor dependenți de nerv.
- gradul I: contracția orbicularului buzei de partea percutată,
- gradul II: contracția orbicularului buzei şi a aripioarei nasului de partea percutată,
- gradul III: se contractă hemifață percutată,
- gradul IV: se contractă şi jumătatea contralaterală a feței.
2. *Semnul Weiss* – percuția unghiului extern al ochiului determină contracția în fulger a orbicularului pleoapei superioare.
3. *Semnul lui Lust* - flectarea şi abducția bruscă, în fulger a labei piciorului, la percuția sciaticului popliteu extern (la nivelul capului peronier).
4. *Semnul Pool* – spasm pedal, determinat de excitarea nervului crural la un subiect care, în poziție şezândă face o flexie a trunchiului pe membrele inferioare aflate în extensie.
5. *Semnul Escherich* – extensia gambei prin percuția cvadricepsului deasupra rotulei.
6. *Semnul lui Trousseau* sau semnul „mâinii de mamoş” sau „mână în gheară” –prin compresia pachetulului vasculo-nervos umeral cu o bandă constrictoare, ce va suspenda circulația pe artera umerală 2-3 minute se produce uşoară flexie a antebrațului pe braț, a mâinii pe antebraț şi rotire internă cu degetele în extensie şi adducție. Se mai poate produce „semnul pumnului”.

Contractura musculară este tonică, suficient de puternică pentru a nu putea fi îndepărtată cu forța, utilizarea forței determinând durere.

Tulburări trofice:

-dentare: tulburări ale smalțului şi dentinei, semne de distrofie dentară. Dinții îşi pierd luciul, devin galben-murdari, rezistența scăzută, carii frecvente, suprafața de abraziune erodată exagerat.

-unghiile: rezistență diminuată, lunula lăptoasă, suprafața striată.
-tegumente: puțin modificate, uneori fin descuamate.

Semiologie de laborator.

1.Semne de hiperexcitabilitate electrică:

- utilizează curentul galvanic sau faradic, şi se produce contracția musculară la închiderea şi deschiderea curentului,
- cronaxia crescută,
- reobaza scăzută,
- electromiograma EMG – apariția după o singură excitație a unor succesiuni de contracții (dublete, triplete, multiplete, etc.) prelungite în timp.

2.Semne ale hiperexcitabilității neuro-musculare.
3.Umoral: nu se găsesc modificări.

Diagnosticul pozitiv:

Diagnosticul pozitiv va ține cont de: semnele clinice şi probe ce vor forța homeostazia calcică, prin punerea organismului în condiții în care se produce hipocalcemia: hiperpnee, administrarea de alcaline, sau chelarea calciului cu EDTA sau administrarea de estrogeni, după care se va doza calciul.

TETANIA ACUTĂ

Definiție.

Criză de contractură musculară survenită brusc, fără cauză aparentă, cu caracter de spasm tonic interesând atât musculatura netedă cât şi cea striată, fără pierderea cunoştinței, însoțită de parestezii şi durere în musculatura respectivă.

Semiologie clinică.

1. Contractura muşchilor striați: *miospasm*.

Contractura poate fi localizată pe un grup muscular, segment sau poate interesa toată musculatura striată.
Contractura musculaturii feței modifică mimica feței în funcție de muşchii interesați:

- muşchii buccinatori – „ râs sardonic”,
- muşchii orbiculari ai buzelor – bot de ştiucă,
- muşchii maseteri – jocul maseterilor
- muşchii intercostali – spasm toracic cu jenă respirstorie
- muşchii jgheaburilor vertebrale determină poziții variate ale corpului:
    - Opistotonus – curbarea spatelui, corpul sprijinindu-se în cap şi călcâie.
    - Emprostotonus – flectarea puternică a corpului înapoi şi flectarea gambelor şi coapselor pe abdomen.
    - Pleurostotonus – curbarea laterală a corpului.
- muşchii membrelor superioare – semnul Trousseau,
- muşchii membrelor inferioare – spasm pedal.

Contractura este puternică, intensă ca o „bară de lemn” şi foarte dureroasă neputând fi corectată de bolnav sau de altcineva. Este un spasm tonic.

2. Contractura muşchilor netezi: *leiospasm*.

Cea mai frecventă contractură în special la copil este a muşchilor laringieni = laringospasm, ce determină dispnee inspiratorie, tiraj costal, cornaj, faţa se cianozează, apar transpiraţii profuze, gura deschisă pentru aer „ ca un peşte pe uscat”.

La nivelul esofagului apare „nod în gât” determinat de obstacol spastic, astfel ingesta de alimente este „dureroasă”.

Spasm stomacal – micşorarea cavităţii stomacului „stomac în clepsidră”, eliminarea conţinutului gastric poate fi exploziv, apar dureri intense ca o criză tabetică, intermitentă.

Spasm intestinal – colici intestinale uneori cu expulzarea bruscă a conţinutului intestinal sau balonări, dureri intestinale ce se pot confunda cu volvulus, infarct intestinal, abdomen acut; bolnavul ia poziţii antalgice.

Contractura vezicii biliare – colici biliare,

Contractura vezicii urinare – retenţie urinară şi tenesme,

Contractura musculaturii bronşice – crize de astm,

Contractura diafragmului – dispnee, sughiţ,

Contractura miocardului – poate duce până la stop cardiac în sistolă.

Spasmele au totuşi determinism, survin pe un fond de tetanie latentă, se manifestă la o calcemie mult mai joasă. Deseori apare la femei spasmofilice în perioada menstrelor, alteori după alcaline, diaree, febră. În criza tetanică semnul Babinski este negativ.

Criza poate ţine câteva minute până la 30 minute sau mai mult, cu cât ţine mai mult cu atât suferinţa este mai mare. Ele se pot repeta sub o anumită cauză. Cu cât insuficienţa paratiroidiană este mai gravă cu atât crizele sunt mai dese, putând apare „crize subintrante”. După o operaţie pe tiroidă când e lezată sau scoasă paratiroida funcţională la scurt timp după operaţie pot apare crize tetanice cupate după ce se compensează de o altă paratiroidă. După operaţie pe tiroidă şi edemul sau un pansament poate jena funcţionalitatea paratiroidei. Criza tetanică mai poate apare după procese autoimune.

Semiologia de laborator.

În criză sau puţin după criză găsim:

- calciu scăzut,
- fosfor crescut,
- hidroxiprolina scăzută,
- rezerva alcalină crescută deseori,
- magneziu normal sau scăzut.

Tratament.

Crizele cedează numai la administrarea calciului intravenos. Se admnistrează Ca până cedează criza, intravenos (Ca gluconic, Ca bromat, Clorură de Ca). Se poate asocia sulfat de magneziu. După criză se administrează preparate de calciu per os. Se poate da şi un sedativ sau relaxant muscular.

Unele crize de tetanie pot fi însoțite de fenomene histeroide prin exagerarea fenomenelor de către bolnav.

TETANIA CRONICĂ

Definiție.

Se constituie ca formă clinică, prin manifestările induse în timp de hipocalcemie, determinând tulburări trofice.

Semiologie clinică.

Tulburările la nivelul cristalinului, sunt cele mai frecvente, şi se manifestă prin cataractă cu caracter: centrifug, în flocoane, lenticulară, precoce, apare la vârste tinere, evoluează rapid, şi este bilaterală.

Tulburări tegumentare – aspre, uscate, descuamabile, reci, cianozate la periferie, sensibile la modificări termice, cu apariția uneori a dermatozelor.

Tulburări ale fanerelor – unghii groase, casante în falii, cu leuconichie, ragade longitudinale, şanț transversal, limbul plesnit, murdar; părul îşi pierde elasticitatea, firul este gros, uscat, fără luciu, se rupe, cade.

Tulburări la nivelul dinților – dinții se rod, smalțul şi cimentul devin friabile, fără luciu, cretos, se erodează îm „crenel”; marginile de triturație se erodează rezultând un aspect de dinte „în şurub”; smalțul este cretat, galben dând aspect murdar.

Tulburări osoase – depunerea calciului perfernțial pe vase, în special encefalice, ale corpuliu calos, ale limbului, cortex vizibile la examinările radiologice.

Semiologie de laborator.

Nu găsim alte modificări umorale decât cele din tetania latentă.

Diagnostic diferențial.

1. Tetania neurogenă.
2. Tetania hipomagnezică.
3. Crize de tetanie acută prin scăderea calciului ionic seric: tetania alergătorului, tetania gravidei.
4. Epilepsie.
5. Pseudohipoparatiroidism. Sindromul Albright – osteodistrofia ereditară definită prin nanism, metacarpiene şi metatarsiene scurtate, deficit mental.
6. Hipoalbuminemie.
7. Insuficiență renală.
8. Malabsorbție.
9. Deficit sau rezistență la acțiunea vitaminei D.

Tratament.

Obiectivele tratamentului hipoparatiroidismului sunt:

a. eliminarea cauzelor care duc la hipocalcemie şi
b. corectarea hipocalcemiei.

a. Eliminarea cauzelor care produc hipocalcemie este posibilă dacă aceste cauze sunt uşor de identificat, ceea ce nu este posibil întotdeauna. De altfel, chiar dacă se cunoaşte etiologia hipocalcemiei se recurge imediat la corectarea ei.
b. Corectarea calcemiei se realizează prin următorii factori: hormonul paratiroidian PTH, vitamina D şi calciu.

PTH, deşi este factorul esenţial în reglarea homeostaziei calciului, administrarea lui pe lungă durată nu este posibilă deoarece preparatele sunt insuficient purificate şi induc formarea de autoanticorpi.

Vitamina D, poate fi utilizată sub formă de vitamina D_2 sau calciferol, şi vitamina D_3 colecalciferol, efectul biolgic mai puternic fiind al celei din urmă. Preparate: **vitamina D_2®** soluție uleioasă,
Vitamina D_3®
Vigantol®, picături,
Sterogyl®
Tachistyn®
AT-10®,
Vigantolette®, tablete.

Calciu, se administrează sub formă de diferite preparate, care conţin calciu în diverse proporţii, şi funcţie de necesităţi şi efectul pe care dorim să îl obţinem. Preparate:
Tablete: Calciu lactic, Calciu efervescent.
Injectabil: Gluconat de calciu, Clorură de calciu, Bromură de calciu, etc.

Magneziul, are şi el efect asupra excitabilităţii neuro-musculare, şi este utilizat în asociere cu calciu, deoarece hipocalcemia este însoţită frecvent de hipomagnezemie. Preparate:
Tablete: Aspacardin, Panangin, Trimag, etc.
Injectabil: sulfat de magneziu.

Se pot utiliza diferite combinaţii de săruri de calciu şi magneziu la care se adaugă vitamina D. Un rol în potenţarea efectului calciului îl are şi vitamina C, ca urmare la tratamentul hipocalcemiei se va asocia diverse preparate de vitamina C.

Regimul alimentar trebuie să fie unul bogat în calciu şi vitamina D, fiind contraindicate altitudinea, expunerea la frig şi umezeală, efortul fizic, băile fierbinţi, etc.

HIPERPARATIROIDISMUL

În 1891 Recklinghausen semnalează la unii pacienţi modificări osoase, iar în 1904 aceste modificări au fost atribuite unei etiologii paratiroidiene (Askanazy). Hiperparatiroidismul primar a fost descris de Barr şi Bulger în 1929. În 1951 Lievre semnalează osteoza paratiroidiană la un caz de adenom paratiroidian.

Definiție.

Hiperparatiroidismul este determinat de secreția excesivă de PTH de una sau mai multe glande paratiroide caracterizat prin hipercalcemie, hipofosfatemie, resorbție osoasă excesivă.

Incidența acestei patologii a fost revizuită în ultimele două decenii, după introducerea sistematică a explorării metabolismului calcic cu metode automate.

Incidența hipercalcemiei este mai mare decât era bănuită şi parte din aceşti bolnavi au hiperparatiroidism simptomatic sau asimptomatic. Hiperparatiroidismul nu este o raritate, în fiecare an înscriindu-se minim un caz nou la 1000 locuitori. Incidența hiperparatiroidismului creşte cu vârsta în special după 60 ani.

Forme clinice.

Formele clinice de hiperparatiroidism au fost grupate în:
- forma primară,
- forma secundară,
- forma terțiară.

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR.
(BOALA LUI RECKLINGHAUSEN)

Etiologie.

Formele primare sunt datorate în 90% din cazuri unei tumori paratiroidiene. Peste 80% se datoresc unei tumori solitare, unice, benigne; în 5% multiple şi în 3% unor procese maligne. Deci cele mai multe sunt datorate unor adenoame unice.

În restul de 10% este vorba de hiperplazie paratiroidiană datorată unei tulburări în homeostazia calcică sau unei hiperplazii primare aparținând sau nu neoplaziilor endocrine multiple. Adeseori se descriu asociații adenomatoase endocrine multiple ca: acromegalia, Cushing, hiperinsulinism, tumori tiroidiene, sindrom Zollinger-Ellison.

Prin urmare, hiperparatiroidismul primar sau osteoza fibrochistică (după C.I.Parhon) sau boala lui Recklinghausen este consecința hipercalcemiei provocată de hipersecreția de parathotmon, având cel mai frecvent substrat tumora paratiroidiană. Incidența este mai mare 3:1 la femei şi la adult.

Semiologie clinică.

Complexul simptomatic caracteristic bolii este direct proporțional cu severitatea procesului şi cu stadiul de evoluție în care este surprins bolnavul. Simptomatologia este variată, dar poate fi limitată la:
- sindromul umoral-care traduce tulburări metabolice majore: hipercalcemie cu hipercalciurie, hiperfosfaturie cu hipofosfatemie;
- sindrom renal-deci forma renală când în 60-70% apare litiaza renală cu aspect bilateral, coraliform sau nefrocalcinoză;
- şi sindromul osos în 10-15% din cazuri.

La început, în perioada de debut, simptomatologia este necaracteristică, nesugestivă, constând din: astenie marcată, dureri în membre, anorexie, greață, sete, poliurie, colică renală.

În perioada de boală propriu-zisă, în final, tabloul clinic este dominat de 3 grupe de simptome:

1. osoase,
2. digestive,
3. renale,

formând forma completă de hiperparatiroidie, s-au tulburarea nu afectează decât un singur sistem sau organ în formale parțiale.

În acest complex simptomatic, un semn sugerează hiperparatiroidismul, iar asocierea celorlalte semne mărește probabilitatea diagnosticului.

1. *Sindromul osos:*

- durerea: la început este o durere vagă, în pelvis, lombe, membre inferioare, devine apoi continuă, uneori cu exacerbări, cedează la repaus și se poate evidenția prin compresiunea oaselor lungi.
- deformările osoase: este consecința modificărilor oaselor lungi, pelvisului, vertebrelor; talia se scurtează, toracele ia aspect de torace în carenă. Aceste deformări osoase sunt impresionante, invalidante, iar în formele severe apar fracturi osoase multiple, calusuri vicioase, pseudoartroze. Această deformare osoasă poate interesa un singur os sau poate fi generalizată.

Leziunea osoasă caracteristică hiperparatiroidismului este osteita fibrochistică, sau mai corect, după C.I. Parhon osteoza fibrochistică, caracterizată prin demineralizare severă datorată mai mult osteopeniei decât osteoporozei, prezența chisturilor, fracturilor, a deformațiilor osoase.

Incidența leziunilor osoase majore este aparent mai mică, dar investigațiile mai aprofundate (microradiografie, densitometrie spectrofotometrică, absorptiometrie fotonică, biopsie osoasă, etc) arată că interesarea osoasă este o complicație obișnuită în hiperparatiroidism și este datorată accelerării depunerii și resorbției osoase, a unui turnover osos crescut.

Leziunile osoase caracteristice se întâlnesc la nivelul oaselor lungi și sunt datorate chisturilor sau tumorilor brune, cu aspect radiologic similar. Pot apare și la nivelul mandibulei, coastelor, bazinului. Biopsiile osoase au evidențiat în leziunile inițiale aspecte lacunare, produse prin osteoliză osteocitică, înconjurate de zone de demineralizare și invadarea medularei cu țesut conjunctiv. Tumorile brune sunt formate în special de osteoclaste (osteoclastome).

Tulburări musculare:

- hipotonie musculară cu astenie până la adinamie, ce poate duce la flexibilitate exagerată a membrelor;
- dureri difuze musculare cu redoare articulară;
- descreșterea excitabilității neuro-musculare la jumătate.

2. *Sindromul renal*:

- colica renală constituie de obicei un semn precoce, însoțită frecvent de hematurie, consecința litiazei renale severe și recidivante.

- poliurie şi polidipsie formă medie (3-4l/zi) consecinţa nefrocalcinozei.
- frison şi febră consecinţa asocierii cu infecţii ale tractului reno-urinar.

3. *Sindrom digestiv*:

- anorexie, greţuri, vărsături, constipaţie, dureri abdominale difuze;
- asocierea ulcerului gastric sau duodenal este frecventă, cu apariţia sindromului dispeptic de tip ulceros.
- pot să apară şi episoade de pancreatită, care însă nu sunt precedate de mese copioase.
- pot să apară şi tulburări la nivelul cavităţii bucale: sialoree, litiază salivară, cu colici uneori, căderea dinţilor fără o cauză aparentă.

Tulburări psihice:

Constau în: psihastenie, somnolenţă, stupoare, labilitate psihică, idei delirante, de persecuţie, chiar comă.

Ca tulburări asociate, s-au mai semnalat calcifieri de dimensiuni variabile, mici, punctiforme, mai ales calculi în tiroidă, subtegumentar, vascular, glob ocular, pancreas.

Semiologie de laborator.

I.Explorări directe:

a) dozarea parathormonului – PTH – valori crescute,
valori normale: 0,15 – 1 ng/ml.
b) scintigrama paratiroidiană cu seleniu-metionină,
c) ultrasonograma paratiroidiană,
d) arteriografia paratiroidiană.

Ultimele trei investigaţii pun în evidenţă tumora, dimensiunea şi localizarea.

II.Explorări indirecte:

1. Calcemia-crescută, se iau în considerare valorile crescute peste 11 mg%, ajungând până la 15-17 mg%, la mai multe dozări repetate. Calcemia poate creşte şi în prezenţa unei leziuni osoase (sarcoidoză, mielom – dar aici avem hipercalciurie). Se va face testul la cortizon prin administrarea de 50 mg cortizon 7-8 zile, în mod normal calcemia scade, iar în hiperparatiroidism nu are loc modificarea ei.
2. Calciuria-este constant crescută, direct proporţională cu calcemia, valorile ei depăşesc 400 mg/ 24h.
3. Fosfatemie-scăzută, semn de importanţă majoră, este inferioară a 2,5 mg %
4. Fosfaturia-crescută, teoretic există hiperfosfaturie , dar ea este influenţată de aportul alimentar.
5. Hidroxiprolina urinară-crescută, peste 0,8-1,4 ng/ 24 ore.
6. Fosfataza alcalină crescută numai în caz de leziuni osoase.
7. c-AMP urinar este crescut.

III.Explorări dinamice:

1. Testul la cortizon: 50 mg cortizon administrat 7-8zile, normal scade calcemia, în hiperparatiroidism nu.

2. Testul de încărcare calcică: are drept scop oprirea secreției de PTH. Se compară valorile înainte şi după încărcare cu calciu, ale calciului şi fosforului seric şi urinar. La subiecții normali, valorile fosforului cresc, în hiperparatiroidism creşterea este minină.

IV.Explorarea efectelor hipersecreției de PTH:

Pentru sistemul osos:

- scintigrama osoasă-diminuarea captării, zone lacunare, intensitate diferită.
- radiografii osoase: transparență anormală a întregului schelet.

Primele modificări apar la extremitățile falangelor, decalcifieri subperiostale, apoi la nivelul dinților pe radiografiile dentare dispare lamina dura, iar la nivelul calotei craniene găsim aspectul de „sare şi piper” sau „calotă mâncată de molii”.

În fazele mai avansate pe fondul de osteoporoză, apar chisturi unice sau multiple, în cortexul subperiostal al oaselor lungi şi la nivelul crestelor iliace.

Modificările vertebrale constau în: tasări, deformări ale vertebrelor (vertebră în os de peşte), hernii ale nucleilor pulpari. Mai au loc deformări ale contururilor oaselor şi în special al celor lungi, fracturi, pseudoartorze.

Pentru aparatul renal:

- litiază uni sau bilaterală, cu calculi mici sau coraliformi.
- nefrocalcinoză.

Pentru aparatul digestiv: punerea în evidență a nişei ulceroase.

Alte depuneri calcare pot avea loc în organe, artere, hipotalamus.

Diagnosticul diferențial.

Diagnosticul diferențial se face cu alte hipercalcemii:

- idiopatice,
- exces de vitamina D,
- sindromul băutorilor de lapte, laptele de vacă are foarte mult fosfat şi precipită.
- hipertireoza
- boala Addison
- mielom multiplu,
- sarcoidoză.

HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR

Poate fi produs de orice cauză care tulbură homeostazia calcică prin hipocalcemie persistentă. Explicația ar fi: hipocalcemia determină creşterea PTH-ului, care determină hiperplazie paratiroidiană, ceea ce va duce la hipersecreția de PTH de 50-100 ori mai mare. Hiperplazia paratiroidiană ar fi determinată de un factor trofic care determină proliferare celulară fie de asocierea unei rezistențe a receptorilor la PTH.

Se întâlneşte în:

- sindrom de malabsorbție, celiakie intestinală,

- boli renale: congenitale, boala Fanconi-acidoză tubulară, când se elimină în special acizi, iar Na,Ca,K se elimină ca baze fixe, în forme dobândite renale: pielonefrite cronice, cu defect de formare a radicalului amoniu; osteodistrofii renale, insuficiență renală cronică. În aceste cazuri avem şi acidoză şi uremie, este reținut fosfatul, creşte fosfatemia, pe de altă parte avem o deficiență a vitaminei D în rinichiul afectat şi nu se mai face hidroxilarea. Absorbția de calciu este scăzută datorită vitaminei D care este şi ea scăzută. PTH mobilizeează calciul din os datorită calciului scăzut.

Hiperparatiroidismul secundar îl mai întâlnim şi în transplantele renale şi în dializă.

HIPERPARATIROIDISM TERȚIAR

Forma terțiară este de fapt o formă secundară, devenită independentă când persistența hipercalcemiei după corectarea cauzei care a produs hiperparatiroidismul secundar, determină evoluția hiperplaziei spre forma nodulară, adenomatoasă, independentă.

Tratament.

Tratamentul va urmări:

- îndepărtarea cauzei: a adenomului paratiroidian, a hiperplaziei paratiroidiene, prin tratament chirurgical. Postoperator se impune supravegherea bolnavului şi administrarea calciului la apariția semnelor de tetanie. Întreruperea tratamentului cu calciu se va face treptat.
- corectarea osteopatiilor invalidante.
- tratamentul litiazei urinare.
- tratamentul ulcerului duodenal.

Tratamentul hipercalcemiei este un tratament dur, cu posibilitate de complicații, eficacitate scurtă, recomandabil preoperator, în formele grave. Acest tratament se va face în condiții de spitalizare cu posibilitate de monitorizare, restricție calcică şi de diminuare a terapiei digitalice (hipercalcemia potențeată efectele toxice ale digitalei).

Se va urmări:

- scăderea excreției urinare a calciului.
- scăderea mobilizării calciului din oase.

1.Creşterea excreției urinare a calciului se încearcă prin perfuzii de 3-4 l cu clorură de Na 400-600 mEq (17-26 mg) şi administrarea totodată de furosemid 40-160 mg/zi sau **Edecrin**® (acid etacrinic) 50-100mg.

Ca efecte secundare pot apare: deshidratarea, tulburări cardiace prin dezechilibru electrolitic, agravarea nefrocalcinozei.

2.Scăderea mobilizării calciului din oase se poate efectua utilizând:

- calcitonina-hormonul opus PTH-ului, asociat cu corticoizi (prednison 60 mg/zi).

Preparate:
Cibacalcin® –calcitonină umană sintetică, în fiole de 0,5 mg substanță activă, se administrează de 2-3 ori/săptămână s.c. sau im.;
Miacalcic®, **Nylex**® –calcitonină de somon, se administrează s.c. sau im. sau sub formă de spray nazal în doze de 50-100-200UI zilnic sau la două zile.

- fosfați: depun calciul în os pe seama calciului sanguin-deci scade calcemia.

Preparate:
- fosfat de calciu 0,25 – 2g/zi
- fosfat de potasiu sau de sodiu 2-4 g/zi sub formă de soluții, cașete, sirop.
- bifosfonații: alendronat şi risedronat (**Fosamax**® , **Actonel**®)
- modulatori de receptori estrogenici: raloxifen (**Evista**®)

Alte medicamente care se pot utiliza sunt:
Mitramicin® – antibiotic, toxic, maxim 3-4 zile produce trombocitopenie.
Corticoterapie- **Prednison**® 60-120 mg /zi 30 zile.
Estrogeni-descresc resorbția osoasă.
Chelatori de calciu-**Edetamin**® fiole de 10 ml, dar fără succese remarcabile.

SUPRARENALELE

PATOLOGIA CORTICOSUPRARENALELOR

Patologia corticosuprarenalelor determină clinic două grupuri nosografice:
- hipercorticismele,
- insuficienţa corticosuprarenală.

Istoric. Primele date despre corticosuprarenale datează din 1550, Leonardo da Vinci fiind primul care le-a desenat, fără a le denumi, în schimb Bartolomeo Eustachius a realizat prima descriere anatomică a lor.

În 1849 este descrisă insuficienţa corticosuprarenală cronică de către Thomas Addison, iar Sequard demonstrează în 1856 rolul vital al suprarenalelor. Existenţa axului hipofizo-corticosuprarenal este demonstrată de Smith în 1930, iar Harris în 1948 descoperă prezenţa unui factor hipotalamic care stimulează ACTH-ul. În 1955 a fost sintetizat aldosteronul, iar capacitatea antiinflamatorie a cortizonului deschide o nouă eră în tratamentul multor afecţiuni.

PATOLOGIA HIPERFUNCŢIONALĂ

Din punct de vedere clinic hipercorticismele înglobează o mare varietate de forme, în care elementul comun este secreţia în exces a cel puţin unui grup hormonal corticosuprarenal.

Anatomie. Glandele suprarenale la adult sunt situate la polul superior şi spre marginea internă a fiecărui rinichi, pe care-l acoperă ca o calotă. Suprarenala dreaptă, de formă piramidală, se situează sub ficat şi corespunde vertebrelor D_{11}-D_{12}, pe când suprarenala stângă este de formă semilunară şi are o poziţie mai anterioară şi mai jos, în dreptul vertebrei L_1.

Greutatea fiecărei suprarenale este de 5-7 g (4-6 g), lungime: 5 cm, grosime: 1cm.

Coloraţia lor: roşie-gălbuie, consistenţă fermă, iar pe secţiune suprarenalele apar alcătuite din două porţiuni distincte, constituind fiecare o glandă endocrină aparte:

a) porţiunea corticală: de culoare gălbuie, corespunde glandei corticosuprarenale;
b) porţiunea medulară: centrală, friabilă, de culoare roşie brună, abundent vascularizată, reprezentând 1/6 din volumul total al glandei şi 1/10 din greutate, corespunde glandei medulosuprarenale.

Irigaţia este efectuată de 3 sisteme arteriale: superioare, medii, inferioare provenite din arterele diafragmatice inferioare, renale şi aortă. Întoarcerea venoasă este asigurată de venele suprarenale care în dreapta se varsă în vena

cavă inferioară, iar în stânga în vena renală. Limfaticele formează plexuri situate subcapsular şi medular. Inervaţia suprarenalei provine din ganglionii semilunari, marele splahnic şi frenic care trimite fibre mielinice preganglionare în medulară, unde fac sinapsă. De asemenea, la suprafaţa glandei există un plex nervos, plexul suprarenal.

Histologie. Corticala suprarenalei cuprinde 3 zone:

1. zona reticulată: adiacentă medularei, secretă androgeni şi glucocorticoizi.
2. zona fasciculată: formată din coloane de celule bogate în lipide, ce se întind între zona reticulată şi glomerulară, secretă glucocorticoizi şi androgeni. Este zona cea mai bine reprezentată.
3. zona glomerulară: situată sub capsula glandei, cuprinde celule care nu au material steroidogenetic, secretă mineralocorticoizi.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenali. Sinteza hormonilor corticosuprarenali, proces numit steroidogeneza, porneşte de la colesterol sub controlul ACTH-ului. Procesul de biosinteză este un proces complex, în care sunt implicate o serie de enzime: citocrom P_{450} oxidaza, dehidrogenaze, desmolaze, ce provin din reticulul endoplasmic neted sau mitocondrii.(fig. 5)

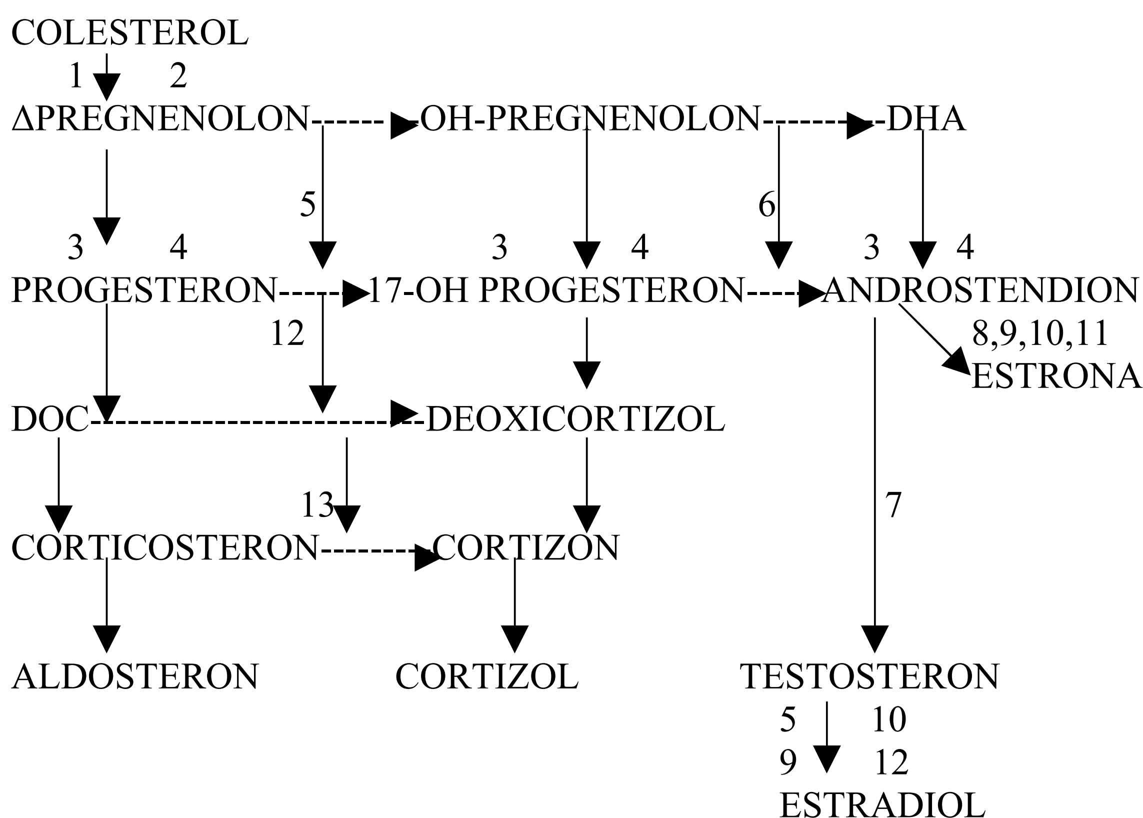


Figura. 5.
1. hidroxilaza; 2. 20-22 desmolaza; 3. 3βol-dehidrogenaza; 4. Δ5-Δ4 izomeraza; 5. 17-hidroxilaza; 6. 17-22 desmolaza; 7. reductaza; 8. 19-hidroxilaza; 9. 18-oxoreductaza; 10. 10-19 decarboxilaza; 11. sistem de aromatizare; 12. 21-hidroxilaza; 13. 11-hidroxilaza.

Fiziopatologie.
Excesul de cortizol determină:
- hipotrofia musculaturii proximale ale membrelor, subțierea tegumentelor, striuri purpurice, fragilitate capilară, osteoporoză prin efect catabolic proteic;
- hiperglicemie, scăderea toleranței la hidrați de carbon, diabet zaharat secundar prin efect gluconeogenetic şi antiinsulinic;
- opreşte creşterea la copii prin inhibarea eliberării şi acțiunii periferice a STH-ului;
- apare amenoreea secundară prin efect inhibitor aupra eliberării gonadotropilor;
- se produc psihoze maniaco-depresive prin efect asupra sistemului nervos central.

Excesul de mineralocorticoizi: produce HTA sistolo-diastolică cu volum circulant crescut şi renină plasmatică scăzută.
Excesul de androgeni suprarenali determină:
- acnee,
- hirsutism,
- rărirea pilozității capilare.

Patologia hiperfuncțională cuprinde 3 sindroame:
- sindromul suprarenometabolic,
- hiperaldosteronismul
- sindromul suprarenogenital.

Simptomatologia acestor sindroame este dată de secreția în exces a hormonilor suprarenali, în funcție de zona secretorie implicată.

SINDROMUL SUPRARENOMETABOLIC (SINDROMUL CUSHING)

A fost descris prima dată în 1912 de către Cushing.
Definiție.Cuprinde totalitatea formelor clinice etiopatogenice de hipercorticism, în care există o secreție crescută de glucocorticoizi şi în care ritmul nictemeral a secreției de cortizol este dispărut, iar mecanismul de feed back hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal este alterat, parțial sau total.

Sindromul Cushing este expresia clinică a hiperfuncției corticosuprarenale, a celor 3 zone:
- *reticulata*: sintetizează sexoizi, androgeni, estrogeni, progesteron;
- *fasciculata*: sintetizează glucocorticoizi, cortizol;
- *glomerulara*: sintetizează mineralocorticoizi, aldosteron.

În această asociere, nu toate zonele sunt interesate în mod egal, accentul căzând asupra fasciculatei, ceea ce determină o semiologie clinică dependentă în special de excesul de glucocorticoizi.
Etiologie. În sindromul suprarenometabolic sunt implicate trei cauze majore:
1. tumori corticosuprarenale primitive benigne sau maligne, hipersecretante de cortizol,

2. producție excesivă de ACTH, dată de adenom bazofil hipofizar sau prin dereglare hipotalamică în secreția de CRF cu hiperplazie bazofilă hipofizară care vor duce la hiperplazie corticosuprarenală bilaterală, consecința excesului endogen de ACTH.
3. exces de ACTH ectopic, prin tumori maligne, în afara hipofizei corticotrope: cancer bronşic, timic, pancreatic.

Clasificarea etiopatogenică. Hipercorticismele se pot clasifica astfel:

I. ***Forme independente de ACTH***-în care leziunea afectează direct CSR, deci leziunea este primară:

- tumori benigne sau maligne ale CSR (sindrom Cushing)
- displazie micro sau macronodulară –boală familială
- tumori cu țesut suprarenal ectopic: testicul, ovar, ficat
- iatrogen prin corticoterapie exogenă: glucocorticoizi sau ACTH

II. ***Forme dependente de ACTH***-în care CSR este afectată secundar, leziunea primară fiind situată la nivelul uneia din formațiunile de comandă şi/sau de control al CSR.

- leziune hipofizară, prin tumoră bazofilă hipersecretantă de ACTH (boala Cushing),
- leziune hipotalamică cu hipersecreție de CRH şi consecutiv de ACTH (sindrom Ițenko-Cushing)
- leziune paraneoplazică cu secreție ectopică de ACTH: tumori bronşice, timice, gastrice, pancreatice, etc.
- sindrom psedo-Cushing alcoolic
- hipercortizolismul din depresia nervoasă endogenă
- iatrogen prin administrarea de ACTH exogen
- hipercorticism metabolic reactiv: prin stress repetat, hiperinsulinism funcțional sau organic tratat cu insulină în psihiatrie, supraalimentație când ritmul nictemeral este păstrat şi supresia bună.

Incidența este mai mare la femei față de bărbați 4:1, fiind boala vârstei adulte tinere, decada a 3-4-a de viață.

Simptomatologia clinică. Sindromul suprarenometabolic, indiferent de formă, are o simptomatologie de bază comună, expresie a excesului de corticosteroizi, în special de glucocorticoizi.

Simptomatologia clinică este comună tuturor formelor şi cu anumite particularități pentru unele forme.

Debutul este insidios, necaracteristic cu cefalee, astenie fizică şi psihică, dureri cu caracter reumatoid, palpitații, parestezii, acrocianoză. Diagnosticul precoce este dat de asocierea cu tulburări ca: tendință la creştere ponderală; HTA cu caracter oscilant; tulburări gonadale: dereglări ale ciclului menstrual, tulburări de dinamică sexuală, apariția pilozității în alte zone decât cele normale. Perioada de debut durează de la câțiva ani în formele hiperplazice, la câteva luni în cele tumorale.

În perioada de stare simptomatologia devine net caracteristică:

1. *Obezitate facio-tronculară*: cu facies „de lună plină”, vultuos, gât gros scurtat, torace globulos cu depresiunile supra şi infraclaviculare pline, adipomastie, „ceafă de bizon” prin panicul adipos interscapular superior, „şorț abdominal” ce acoperă pubele sau 1/3 superioară a coapselor. Obezitatea din sindromul Cushing este moderată, față de obezitatea „falstafiană” din boala Cushing, având un caracter centripet. În hipercorticismele netratate aspectul bolnavului, în final, este de „lămâie pe scobitori”.
2. *Hipertensiunea arterială*: inițial este oscilantă, apoi permanentă, uneori apare pe parcursul bolii, alteori de la început. Se asociază cu crize de angor pectoris, tulburări coronariene şi insuficiență cardiacă.
3. *Astenie musculară*: marcată, hipotrofia musculaturii proximale a membrelor, forța musculară mult diminuată.
4. *Striuri purpurice*: roz-violacee, inițial mai puține ca număr şi subțiri, apoi numeroase şi late, cu localizare pe flancuri, şolduri, fese, coapse, sâni, axilă, brațe, aspect „de evantai”(consecința deperdiției proteice).
5. *Hirsutism*: la femeie, mentonier, buză superioară, pretragus, alopecie cu întinderi temporale, hiperseboree şi căderea părului; la bărbat hipertricoza corpului cu hipotricoza facială.
6. *Acneea*: prezentă pe față, spate, torace anterior.
7. *Echimoze*: dau tegumentului aspect murdar, cianotic, marmorat, faciesul având aspect pletoric, congestiv.
8. *Osteoporoza*: dureri spontane induse de tasările vertebrale, pseudoartroze, refacere dificilă în caz de fracturi.
9. *Tulburări vasculare*: echimoze, peteşii, gingivoragii, epistaxis, hemoptizii, hematemeză, tromboflebite, hematurie, melenă, datorate fragilității capilare, ce au ca rezultat sindromul hemoragipar.
10. *Tulburări de ciclu menstrual*: oligomenoree până la amenoree şi sterilitate.
11. *Tulburări digestive*: ulcer gastro-duodenal.
12. *Tulburări renale*: colici renale date de infecții renale, litiază renală.
13. *Sindrom psiho-corticoid*: descris de prof. Milcu, psihoză maniaco-depresivă, scad performanțele intelectuale, memoria, atenția, concentrarea, tendință la izolare şi chiar suicid.
14. *Diabet zaharat*, sau toleranță scăzută la hidrați de carbon.

Particularități clinice în funcție de formă.

Sindromul Ițenko-Cushing: Obezitate generalizată cu aspect monstruos, cuprinde şi membrele, aspect de „obezitate în pantalon” sau falstafian, țesut adipos cu consistență flască. Fiind de cauză hipotalamică se asociază transpirații profuze, tulburări neurovegetative, modificări termice, bulimie, polidipsie.

Boala Cushing: Determinată de adenomul hipofizar bazofil hipersecretant de ACTH, are aspectul clinic asemănător, descris la sindromul Cushing, dar particularitățile clinice constau în intensitatea şi evoluția lor. Astfel: sindromul de virilizare are intensitate redusă, creşterea valorilor tensiunii arteriale este moderată, iar evoluția bolii este mai lentă. În schimb prin hipersecreția de

ACTH se adaugă simptomatologiei clinice hiperpigmentarea tegumentelor. La toate aceste particularităţi se adaugă şi semnele sindromului tumoral hipfizar.

Cushing paraneoplazic: tabloul clinic este asemănător cu cel din hiperplazia suprarenală, la care se adaugă simptomatologia bolii neoplazice, iar evoluția este mai zgomotoasă şi mai rapidă.

Sindromul pseudo-Cushing alcoolic: simptomatologia clinică a sindromul Cushing mimat în timpul consumului exagerat de alcool, va dispare odată cu abstinența.

Hipercortizolismul din depresia nervoasă endogenă: semnele clinice de hipercorticism sunt minime, dar nivelul de cortizol este ridicat.

Hipercorticismul metabolic reactiv: clinic apar modificări minore de hipercortizolism, hipertensiune arterială oscilantă, vergeturi schițate, tulburări de ciclu menstrual.

Sindromul Cushing la copil are anumite particularităţi în funcție de vârsta la care a apărut.

La 2 ani sindromul Cushing are o etiologie predominant tumorală, adenocarcinom. Clinic avem: obezitate excesivă de 2-3 ori greutatea normală, care este difuză, „ în pantalon"; facies vultuos, „în lună plină", care înoată în grăsime; hirsutism în zona pubiană, buză superioară, facies, axilă, membre; HTA este aproape constantă; semnele de catabolism proteic au o incidență scăzută. Talia acestor copii este la limita inferioară a normalului.

La grupa 10-12 ani, predomină forma tumorală, adenom, fiind mai frecventă la fetițe decât la băieți. În forma tumorală adrenală la copii de la 2 la 10 ani predomină sindromul de virilizare cu hipertrofie peniană sau clitoridiană. În schimb HTA, diabetul zaharat, osteoporoza sunt mai puțin frecvente ca la adult.

Grupa 10-16 ani, prezintă semne clinice asemănătoare adultului. De aceea trebuie urmărit ritmul creşterii şi sexualizării. Se observă un efect negativ pentru creştere, cu diminuare netă a vitezei de creştere, iar în ceea ce priveşte sexualizarea se produce hipertrofie peniană cu hipotrofie testiculară la băieți, iar la fetițe apar tulburări ale ciclului menstrual.

Tulburări endocrine asociate.

Hipofiza: la semnele clinice date de adenomul bazofil hipersecretant de ACTH se adaugă semnele sindromului tumoral hipofizar, sindromul de chiasmă optică şi chiar semnele hipertensiunii intracraniene în funcție de stadiul evolutiv al tumorii.

Tiroida: cel mai frecvent se asociază cu hipotiroidismul, mai rar cu hipertiroidia.

Paratiroidele: asociază semnele hiperexcitabității neuro-musculare, parestezii.

Pancreasul endocrin: diabet zaharat cu rezerve pancreatice, caracterizat prin obezitate, poliurie, polidipsie, polifagie; sau diabet zaharat cu epuizare pancreatică cu slăbire în greutate, miros de acetonă.

Gonade: tulburări de ciclu menstrual, hipertrofie clitoridiană, hipervascularizaţie şi fragilitate la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, țesut mamar lipodistrofic la sexul feminin; iar la bărbați vom găsi testicule hipotrofice sau atrofice, tulburări

de spermatogeneză, semne de demasculinizare, rărirea părului facial, ginecomastie.

Semiologie de laborator. Examenele paraclinice sunt complexe şi se pot grupa:

I. Explorarea morfologică a corticoticosuprarenalelor: scopul este de a evidenția tumora sau hiperplazia glandelor:

1.scintigrama suprarenală se realizează cu colesterol marcat radioactiv.
2.ecografie de suprarenale.
3.arteriografie renală.
4.radiografie renală fără substanță de contrast.
5.retropneumoperitoneu însoțit de urografie.
6.tomografie computerizată.
7.rezonanță magnetică nucleară.

II. Explorarea funcției corticosuprarenale:

A. Explorarea funcției mineralocorticoide:

a. dozare aldosteron, valori crescute.
b. Dozare electroliți:
   sanguin-hipernatremie, hipercloremie, hipopotasemie.
   urină-hiponatriurie, hipoclorurie, hiperpotasurie.
c. Raportul urinar şi salivar de Na/K este scăzut.
d. ECG: semne de hipopotasemie-PQ scurtat, QT alungit, QRS cu amplitudine mare, ST subdenivelat, T aplatizat sau inversat.

B. Explorarea funcției glucocorticoide:

1. Explorări bazale:

a. dozare cortizol plasmatic şi urinar: valori crescute în hiperplazia CSR, valori excesive în tumora de CSR şi valori scăzute în hipercorticismele iatrogene.
b. dozare 17 OH corticosteroizi urinari/ 24 ore: aceeaşi interpretare.
c. ritm circadian: dozare cortizol plasmatic şi 17 OH corticosteroizi urinari/ 24 ore- valori normale diurn 2/3 din secreție şi nocturn 1/3. Ritm păstrat în hipercorticismul reactiv şi absent în cel de origine tumorală.
d. numărarea eozinofilelor: excesul de glucocorticoizi scad eozinofilele.
e. glicemia de bază: crescută sau la limita superioară.
f. hiperglicemia la 5 ore: indică hipertonie, astenie, epuizare pancreatică.
g. testul hipoglicemiei provocate la insulină: curba glicemiei coboară foarte puțin, iar revenirea este lentă.
h. dozarea acidului lactic sau piruvic: valori crescute.
i. proteinograma: scăzută datorită catabolismului proteic.
j. colesterol, lipide: valori crescute.

2. Explorări dinamice:

a. Testul over night la dexametazonă: se administrează 1 mg de dexametazonă la ora 24 şi se dozează cortizolul plasmatic- normal cortizolul are valori scăzute, în Cushing valorile rămân crescute.
b. Testul de inhibiție cu dexametazonă 2x2 (2 zile x 2mg): valoarea cortizolului plasmatic scade cu peste 50% în metabolismele reactive.
c. Testul de inhibiție cu dexametazonă 2x8 (2 zile x 8mg):

- valorile scad cu peste 50% în hipercorticismele secundare, de cauză hipofizară) cu hiperplazie CSR.
- nu se produce inhibiția în cele de origine primară tumorală şi cele paraneoplazice.

C. Explorarea funcției sexoide:
a. dozare 17 cetosteroizi urinari/24 ore: valori crescute.
b.cromatografia celor 3 fracții a 17 cetosteroizilor urinari: dehidroizoandrosteron (DHA), androsteron+etiocolanolon (A+E) şi fracția 11 oxi, valori crescute.
D. Dozarea ACTH:-valori crescute în adenomul bazofil,
-valori excesive în sindromul Cushing paraneoplazic,
-valori scăzute sau nedozabile în leziunea tumorală primară, şi în hipercorticismele iatrogene.
E. Examene complementare:
- hemoleucograma: policitemie,
- radiografia de şa turcică,
- radiografii ale scheletului.

Diagnostic diferențial.
1. Hipercortizolism funcțional din obezitate, la sportivi, sarcină.
2. Pseudo-Cushing: etilism cronic, psihoză depresivă, anorexie nervoasă.
3. Rezistență primară la glucocorticoizi.
4. Diabeticul hipertensiv.

Tratament.
Obiectivele tratamentului sindromului suprarenometabolic sunt:
- anularea excesului de hormoni corticosuprarenali,
- eradicarea cauzei determinante,
- refacerea funcțională a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal,
- înlăturarea efectelor somatice, viscerale, metabolice.
- diminuarea până la anularea dependenței de corticoterapie.

Aceste obiective se realizează prin mijloace chirurgicale sau medicamentoase şi sunt individualizate în funcție de forma clinică etiopatogenică, vârstă, gravitatea complicațiilor.
I.Tratamentul medicamentos: precede sau succede tratamentul chirurgical.
1. inhibitori ai steroidogenezei adrenale:
- Aminoglutetimid (**Rogluten**®) 500 mg/zi.
- Metyrapon (**Metopiron**®) 1-4 g/zi.
- o'p'DDD (**Mitotan**®) 1-4 g/zi.
- Ketoconazol (**Nizoral**®) 0,4-1,2 g/zi.
- Trilostane 240 mg/zi.
2. neuromodulatori ai eliberării de ACTH:
- agenți antiserotoninergici: Ciproheptadina.
- agonişti dopaminergici: Bromocriptina.
- agonişti ai GABA: Octreotid (**Sandostatin**®)
3. blocanți ai receptorului glucocorticoid:

- RU 486 (**Mifepriston**®) 400 mg/zi.

II.Radioterapie hipofizară:

- supravoltată,
- normovoltată.
- poate preveni apariția sindromului Nelson.

III.Tratamentul chirurgical:

- extirparea tumorii suprarenale unilaterale, urmată de substituția glucocorticoidă până la reluarea activității corticosuprarenalei contralaterale- sindrom Cushing.
- abord transsfenoidal pentru adenomul hipofizar hipersecretant de ACTH şi suprarenalectomia bilaterală în două etape.
- extirparea tumorii care determină secreția ectopică de ACTH.

SINDROMUL SUPRARENOGENITAL (SINDROMUL ADRENOGENITAL)

Definiție. Este expresia excesului de hormoni sexoizi proveniți din CSR, fiind consecința afectării zonei reticulate prin: hiperplazie şi tumoră.

Hiperplazia zonei reticulate se produce prin defect enzimatic afectând:

- 21-hidroxilaza ce determină hiperplazie virilizantă,
- 11-hidroxilaza deteminând hiperplazie virilizantă cu hipertensiune,
- 3 β-ol dehidrogenaza şi izomeraza cu producerea de hiperplazie uşoară virilizantă,
- 17-hidroxilaza determină hiperplazie cu HTA cu sau fără hipogonadism.

Sexoizii eliberați în exces pot fi: androgeni cel mai frecvent, estrogeni excepțional. Excesul de sexoizi suprarenali produce o pseudosexualizare, deoarece sexualizarea se face prin factori care nu aparțin axului normal de funcționalitate gonadală. În funcție de sexul asupra căruia acționează sexoizii corticosuprarenali se pot contura mai multe forme:

- pseudosexualizare izosexuală-în consens cu sexul fundamental (genetic şi gonadal),
- pseudosexualizare heterosexuală-sexoizii corticosuprarenali sunt în discordanță cu sexul fundamental.

În funcție de sexul afectat, pseudosexualizările heterosexuale sunt de fapt intersexualități sau pseudohermafroditisme, cu specificarea masculin sau feminin. În funcție de momentul acțiunii sexoizilor corticosuprarenali pseudosexualizarea poate fi:

a. acționând de timpuriu determină pseudosexualizare precoce şi pseudopubertate precoce, care poate fi izosexuală şi heterosexuală. Pseudopubertatea precoce heterosexuală ia aspecte clinice de intersexualitate majoră cu modificări importante de dispozitive sexuale.

b. tardiv se va produce intensificarea sexualizării normale în caz de sexualizare izosexuală, sau intersexualitate atenuată cu dezvoltarea unor elemente mai mult sau mai puţin discrete de intersexualitate.

Sindromul suprarenogenital are mai multe forme clinice în funcţie de:

- tipul sexoizilor secretaţi în exces,
- sexul cromozomial şi gonadic,
- momentul în care acţionează asupra organismului,
- asociaţia cu alte dereglări.

SINDROMUL DE HIPERANDROGENISM CONGENITAL.

Hiperplazia congenitală a suprarenalei, este cea mai frecventă formă, fiind consecinţa unor deficite enzimatice care induc un sindrom comun-sindromul de androgenizare asociat cu un sindrom particular fiecărei forme de enzimopatii.

Sindromul de androgenizare.

Clinic efectul androgenizării este diferit după cum sexul fundamental afectat este feminin sau masculin.

La fetiţe androgenizarea se va face în timpul structuralizării organelor genitale, iar sexualiazrea va fi modificată şi orientată spre masculinizare. Vor fi influenţate numai structurile care se formează din elementele sinusului uro-genital şi din mugurii sexuali, în speţă organele genitale externe, deci numai acele structuri care primesc influenţa androgenilor prin circulaţia generală. La naştere, organele genitale externe apar intersexuate, cu grade diferite de masculinizare, proporţională cu intensitatea androgenizării.

După Prader, se descriu 5 forme de intersexualitate a organelor genitale externe:

Tip I- hipertrofie clitoridiană,

Tip II- clitoris hipertrofiat, vestibul în pâlnie, în care vaginul şi uretra se deschid prin orificii separate,

Tip III- clitoris peniform, hipospadias peno-scrotal, sinus uro-genital, labii mari cu aspect scrotal, dar separate,

Tip IV- penis cu hipospadias penian, labio-scrot, vestigii de sinus uro-genital,

Tip V- apropiat de cel masculin normal, dar cu labii sudate median, ele formând scrotul care este însă fără conţinut.

După naştere, la 3-4 ani se produce creşterea accelerată a taliei, urmată de oprire timpurie, cu apariţia şi dezvoltarea precoce a pubertăţii cu elemente de sexualizare masculină. Pilozitatea pubiană este de tip masculin, voce îngroşată, acnee, dezvoltarea musculaturii caracteristice sexului feminin; glandele mamare nu se dezvoltă, menstrele nu apar.

În concluzie, la fetiţe sindromul de hiperandrogenism congenital determină o sexualizare precoce heterosexuală-intersexualitate feminină, deci un pseudohermafroditism feminin.

La băieţi ve determina sexualizare precoce izosexuală. La naştere prezintă penis hipertrofiat, hiperpigmentarea zonei genitale. La 3-4 ani, are loc accelerarea

creşterii cu oprire precoce, dezvoltarea precoce a penisului, pilozităţii, acnee, voce îngroşată, dezvoltarea musculaturii.Testicolele rămân mici, iar gametogeneza nu este prezentă.

Sindroame particulare enzimopatiei.

1. Deficit de 21-hidroxilază în 85-90% din cazuri poate da:
   - hiperplazie virilizantă pură prin deficit parţial de 21-hidroxilază,
   - hiperplazie virilizantă cu pierdere de sare- deficit total de 21-hidroxilază. Se caracterizează prin sindrom de androgenizare şi insuficienţă totală gluco şi mineralocorticoidă. Debutează după 2-3 săptămâni de la naştere, sau mai târziu dacă sunt hrăniţi la sân, paroxismul fiind la vârsta de 7 săptămâni, mai frecvent la fetiţe. Dacă supravieţuiesc boala se ameliorează după 2-3 ani.
   - sindrom de virilizare cu manifestări postpubertare, reprezintă expresia tardivă prin deficit de 17 OH progesteron.
2. Deficit de 11-hidroxilaza-caracterizată prin hiperplazie adrenală cu HTA, datorită retenţiei hidrosaline pe care o produce excesul de DOC. Se mai pot adăuga manifestări hipoglicemice, HTA este moderată şi stabilă. Este excepţional între 1-12 ani, sub 1 an nu a fost semnalată.
3. Deficitul de 3 β-ol dehidrogenaza caracterizat prin androgenizare cu sindrom sever de pierdere de sare, determinând ades moartea copilului sub vârsta de 1 an prin insuficienţă corticosuprarenală acută. La băieţi minusul enzimatic determină şi deficienţe a biosintezei testiculare, produce fenomene de feminizare a organelor genitale externe, pseudohermafroditismul masculin.

SINDROMUL SUPRARENOGENITAL DOBÂNDIT

Prepubertar vom întâlni clinic sindrom de virilizare somatică şi tulburări de creştere.

La sexul feminin:

- din momentul debutului sau de la naştere vom constata virilizare activă, permanentă şi intensă cu aspect în sens masculin.
- androgenizarea scheletului.
- diametrul biacromial egal sau mai mare decât cel bitrohanterian.
- la început copilul creşte exagerat, peste media vârstei.
- în final apare închiderea precoce a cartilajelor de creştere, maturaţia osoasă rapidă, ceea ce duce la hipotrofie staturală, nanism hiperandrogenic.
- musculatura va fi puternică, reliefată.
- tegumentele groase, seboreice, fără elasticitate.
- acnee, uneori severă, pe faţă, presternal, spate, fese.
- pilozitate topografic şi calitativ aspect android.
- la 2-3 ani de la naştere se instalează pilozitate pubiană cu topografie romboidă.
- apare pilozitate pe faţă, torace, presternal, linie albă, mameloane.
- firul de păr este gros, rezistent, ondulat, închis la culoare.
- voce baritonală.

- la pubertate nu apare menarha, glandele mamare nu se dezvoltă, inteligența este normală.
- apar tulburări psihice, uneori severe, datorită morfologiei disgrațioase, ducând chiar la tentative de suicid.

Descrierea prezentată poate fi încadrată în tabloul clinic al pseudopubertății precoce heterosexuale.

La sexul masculin:
- masculinizare precoce.
- nanism hiperandrogenic.
- organele genitale prezintă macropenie, hiperpigmentația zonei genitale, scrot faldurat şi hiperpigmentat, testicole mici cu sensibilitate diminuată.
- apare timpuriu erecția şi preocupările sexuale.
- nu apare spermatogeneza.

Taboul clinic descris este de fapt pseudopubertatea precoce izosexuală.

Postpubertar-sindromul Apert-Gallais

La sexul feminin acest sindrom se datoreşte tumorii zonei reticulate, mai rar hiperplazie şi poate apărea oricând de la pubertate la menopauză. Se produc 2 procese de:

1. defeminizare (câştigată la pubertate):
   - ciclul menstrual neregulat, spaniomenoree până la amenoree secundară.
   - diminuarea glandelor mamare, cu topirea țesutului adipos, dispariția țesutului glandular până la atrofie.
   - dispariția adipozității în special a celei pelviene şi fesiere.
   - hipoplazia labiilor, a organelor genitale interne.
   - sterilitate secundară.
2. masculinizare (virilizare):
   - pilozitate de tip masculin.
   - accentuarea pilozității pe zonele normale sexuale.
   - modificarea calității părului: firul de păr devine gros, lucios, ondulat, închis la culoare.
   - tegumente seboreice.
   - acnee pe față, torace, spate.
   - alopecie.
   - hipertrofia clitorisului.
   - labii mari cu aspect scrotal, hiperpigmentate.
   - tulburări neuro-comportamentale: agresivitate, inițiativă sexuală, tulburări de depresie.

La menopauză poate apare forma „diabetul femeii cu barbă” descris de Thiery pictat de Ribera.

La sexul masculin forma postpubertară este rară. Excesul de androgeni nu va accentua virilitatea, din contră o diminuează, astfel apare:
- ginecomastie uni sau bilateral.
- rărirea până la dispariția pilozității.
- obezitate de tip ginoid.

- hipotrofia penisului.
- atrofie testiculară.
- dispare libidoul, erecția, ejacularea.
- apare impotența sexuală.
- tulburările de spermatogeneză, duc la sterilitate secundară.

Semiologie de laborator.

Teste bazale:

1. Dozarea electroliților:

-hiponatremie şi hipernatriurie în formele cu pierdere de sare şi invers la cele cu HTA.

-clorul urmează valorile sodiului.

-hiperpotasemie în formele cu pierdere de sare.

2. glicemia a'jeune scăzută, datorită minusului cortizolic.
3. 17-OH progesteronul plasmatic crescut
4. 17 cetosteroizii urinari totali/ 24 ore crescuți
5. 17 cetosteroizi fracționați: DHA mult crescut
6. pregnandiolul crescut
7. cortizol plasmatic scăzut.
8. 17-OH corticosteroizi urinari/ 24 ore scăzuți.
9. Tetrahidroderivatul DOC şi tetrahidroderivatul S crescuți în formele cu HTA.
10. ACTH plasmatic crescut.
11. Aldosteron scăzut în formele cu pierdere de sare.

Probe dinamice:

1. Stimularea cu ACTH (Cortrosyn) şi dozarea 17 cetosteroizi urinari, 17-OH corticosteroizi urinari, cortizol plasmatic, precum şi cele 3 fracții ale 17 cetosteroizilor înainte şi după stimulare produce:

- în formele hiperplazice creşterea 17 cetosteroizilor, fără modificarea 17-OH corticosteroizilor şi cortizolului plasmatic.
- în formele tumorale are loc creşterea 17-OH corticosteroizilor şi cortizolului plasmatic şi fără modificarea 17 cetosteroizilor.

2. Testul de inhibiție cu dexametazonă cu dozarea 17 cetosteroizilor urinari:

- în formele hiperplazice scad cu peste 50%,
- în formele tumorale absența răspunsului.

Alte examinări:
- retropneumoperitoneu,
- scintigramă suprarenală,
- ecografie suprarenală,
- arteriografie.

Diagnostic diferențial.

La bărbați diagnosticul diferențial în hiperplazia suprarenală congenitală se face cu:

- pseudopubertatea precoce testiculară sau iatrogenă.
- pubertatea precoce adevărată.
- tumora hipersecretantă de androgeni suprarenali.

La femei diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

- pseudohermafroditismul de origine extra corticosuprarenală.
- tumori virilizante de ovare.
- terapie intempestivă la femeia gravidă cu androgeni.
- pseudopubertatea precoce de origine ovariană sau iatrogenă.
- sindromul suprarenogenital dobândit tumoral.

Tratament.

Prioritar, datorită minusului de hormoni glucocorticoizi se impune tratamentul cortizonic 5-10 mg la copii şi 10-20 mg la adult.

În formele cu pierdere de sare –regim hipersodat, asociat în crizele de insuficienţă CSR acută cu soluţie glucozată şi clorurată, HHC în perfuzie şi mineralocorticoizi, **Astonin**® 25-200 µg sau **Mincortid**® 5-10 mg.

Tratamentul cu antiandrogeni de tipul Ciproteron acetat (**Androcur**®) 10-50 mg, blochează 5 α reductaza, acţionând la nivelul receptorilor androgenici, diminuă virilismul pilar şi menţine valori cvasiconstante ale TA.

Se mai administrează tot cu efect antiandrogenic, cu acţiune la nivel de receptor: **Spironolactona**® 600-800 mg/zi.

În tumorile feminizante se administrează antiestrogeni: **Tamoxifen**® 30-40 mg/zi.

Tratamentul chirurgical se practică în sfera genitală pentru reabilitarea morfo-funcţională a organelor genitale externe şi în caz de tumori de suprarenale.

HIPERALDOSTERONISMUL

Definiţie. Hiperaldosteronismul este un sindrom determinat de hipersecreţia de aldosteron de către CSR.

În 1954 Conn a descris hiperaldosteronismul primar şi considera că 10-20% din bolnavii hipertensivi au mici adenoame glomerulare hipersecretante de aldosteron. Sindromul este mai frecvent la 30-50 ani, mai ales la femei, cu un raport femei/bărbaţi de 3:1.

Clasificare etiologică. În funcţie de locul leziunii hiperaldosteronismul se clasifică în:

1.primar, determinat de:

- adenom adrenocortical solitar al zonei glomerulare,
- carcinomul suprarenal,
- hiperplazia adenomatoasă bilaterală,
- hiperaldosteronismul idiopatic.

2.secundar, produs de stimularea secreţiei de renină-angiotensină şi aldosteron, fiind consecinţa diverselor procese patologice:

a). cu hipertensiune arterială:

- afectarea uni sau bilaterală renală (stenoza renală),
- forma esenţială, malignă,
- din sarcină,

- după contraceptive orale

b). Fără hipertensiune arterială:

- sindrom nefrotic,
- constricția venei cave inferioare,
- ciroză hepatică,
- insuficiență cardiacă congestivă,
- intervenții chirurgicale,
- sindrom Bartter-hiperplazie de celule juxtaglomerulare,
- diminuarea volumului plasmatic (utilizarea de diuretice, laxative, hemoragii),
- depleție de sodiu.

3.terțiar, prin transformarea adenomatoasă a unui hiperaldosteronism secundar care are ca substrat hiperplazia glomerulară a CSR, consecința acestei transformări este secreția autonomă de aldosteron.

Activitatea reninei plasmatice permite diferențierea primelor 2 forme, astfel renina este crescută în cel secundar şi este diminuată sau absentă în cel primar.

Fiziopatologie. Excesul cronic de aldosteron va duce la:

- retenție de sodiu şi expansiunea volumului lichidelor extracelulare,
- depleție potasică: hipokaliemie cu hiperkaliurie,
- alcaloză metabolică,
- creşterea excreției de magneziu,
- deprimarea sistemului renină-angiotensină.

HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR (SINDROMUL CONN)

Semiologie clinică. Manifestările clinice se grupează în tetrada simptomatică:

1. hipertensiune arterială,
2. astenie musculară,
3. hiperexcitabilitate neuromusculară,
4. sindrom poliuric-polidipsic.

Hipertensiunea arterială: este permanentă, sistolo-diastolică, cu valori cuprinse între 200/100 mmHg, este benignă. Poate apare hipotensiunea ortostatică şi bradicardie. Bolnavii pot prezenta cefalee, grețuri, vărsături.

Astenia musculară: este predominant diurn, poate apare miastenie, jenă la deglutiție, ptoză palpebrală, accese paroxistice paretice, paralizii musculare flasce, contracții musculare bruşte, reflexe osteotendinoase diminuate sau abolite.

Hiperexcitabilitatea neuromusculară se manifestă prin: crampe musculare, parestezii, crize de tetanie.

Sindromul poliuric-polidipsic hipostenuric, este rezistent la administrarea de ADH, se realizează prin nefropatie kaliopenică, nu apar edeme.

Semiologie de laborator.

1. ionograma sanguină: hipernatremie, hipokaliemie.
2. ionograma urinară: invers.
3. rezerva alcalină crescută.
4. hiperglicemia provocată: curbă de prediabet sau diabet.
5. dozarea aldosteronului valori crescute.
6. dozarea reninei plasmatice: activitate normală sau scăzută.
7. ECG: semne ale hipopotasemiei.
8. EMG: dublete, triplete, multiplete.
9. Testul de postură
10. testul încărcării saline: în sindromul Conn se produce o scădere importantă a potasemiei.
11. testul terapeutic cu glucocorticoizi: permite diferențierea formei congenitale de cea hiperplazică.
12. ecografie suprarenală.
13. scintigrafie suprarenală.
14. venografie suprarenală, arteriografie.
15. tomografie computerizată.
16. fund de ochi, nu apare edem papilar.

Diagnostic diferențial. Se face diagnosticul diferențial al fiecărui simptom:

1. al HTA cu:
   - HTA esențială
   - HTA malignă examenul FO apare edem papilar
   - HTA reno-vasculară- poate apare un hiperaldosteronism secundar prin ischemie renală.

2. al sindromului neuromuscular: - hipoparatiroidismul

3. al sindromului reno-urinar:
   - diabetul insipid,
   - hiperparatiroidism.

4. alte cauze de hipopotasemie:
   - pierderi digestive prin vărsături, diaree, aport insuficient.
   - tulburări renale: consum de diuretice, pielonefrite.

Tratament. Obiectivele tratamentului sunt:
   - excluderea sursei de aldosteron,
   - ameliorarea diselectrolitemiei induse.

Tratamentul este individualizat în funcție de etiologie (tumoră sau hiperplazie), vîrsta şi starea viscero-metabolică a bolnavului.

Tratament chirurgical: în caz de adenom se practică suprarenalectomia unilaterală după o pregătire preoperatorie de 1-3 luni cu aport bogat de sodiu în dietă şi spironolactonă 0,2-0,4 g/zi. În caz de hiperplazie bilaterală micro sau macronodulară se practică suprarenalectomia bilaterală. Postoperator dacă apar fenomene tranzitorii de hipoaldosteronism se poate administra 9α Fluorocortizol.

Tratament medicamentos: se utilizează medicamente de reechilibrare a potasiului:

Spironolactona®: 100-300 mg/zi
Amilorid C®: 10-40 mg/zi.
Se mai administrează inhibitori ai enzimei de conversie:
Captopril®: 25-50 mg x2-3 ori/zi.
În cancerul adrenal se utilizează **Cisplatinul**®.
În formele congenitale se administrează **Superprednolul**®.

HIPERALDOSTERONISMUL SECUNDAR

Apare în cursul evoluției altor boli, ca mecanism de adaptare, influențând evoluția bolii de bază. Este consecința unor factori stimulatori ai secreției de renină-angiotensină şi secundar al secreției de aldosteron.

Clinic apar edemele, iar examinările de laborator prezintă activitatea reninei plasmatice crescută.

Tratamentul este cel al cauzei sau afecțiunii de bază la care putem asocia spironolactona.

INSUFICIENTA CORTICOSUPRARENALĂ CRONICĂ PRIMARĂ (BOALA ADDISON)

Definiție. Reprezintă consecința carenței primitive globale progresiv severe şi cronice a mixturii hormonale aduse în economia organismului de către corticosuprarenală. Afecțiunea a fost descrisă de Addison în 1885.
Etiologie. Boala Addison prezintă o etiologie diversă:

1. leziune tuberculoasă fibro-cazeoasă secundară.
2. leziune autoimmună.
3. leziune iatrogenă.
4. cauze cu frecvență scăzută:
   - hemoragii adrenale,
   - hemocromatoză,
   - metastaze neoplazice bilaterale,
   - amiloidoză,
   - neurofibromatoză,
   - histoplasmoză.

Clasificare: -după extinderea leziunii:

1. parțială
2. totală.

-după vârstă:

1. la copil şi adolascent
2. la adult.

Semiologia clinică.

Habitusul: "om obosit", astenic,cu minus ponderal uneori sever,facies suferind,expresiv,cu vorbire astenică,kinetică lentă.

Debutul este insidios necaracteristic, uneori la 14-15 ani de la un proces tuberculos visceral (pulmonar,intestinal,osos,etc.). Primele semne pot fi considerate: scăderea capacității de muncă, oboseala fizică, somn neodihnitor, momente de diminuare a rezistenței morale, scăderea interesului social.

Manifestări tranzitorii: greață, vărsături, diaree, tulburări determinate și evidențiate de efortul fizic, expunerea la soare, alimentația cu exces de conserve, schimbări bruște de temperatură, foame, stres.

Rar poate avea debut dramatic, prin criză addisoniană.

Perioada de stare: semnele devin permanente, manifeste și caracteristice. Diagnosticul pozitiv conține tetrada:

1. pigmentația mucoaselor și tegumentelor.
2. Astenia neuro-musculară
3. Hipotonia cardiovasculară
4. Tulburări gastro-intestinale.

1. *Pigmentația tegumentelor* (melanodermia) este un semn precoce, constant, a cărui intensitate este direct proporțională cu gradul insuficienței. Inițial apare pe părțile expuse: față, gât, mâini, antebrațe, gambe.

   Pigmentația se accentuază pe regiunile normal colorate: areole mamare, mamelon, labii, regiunea perineală, linia ombilico-pubiană, șanțul inghino-femural, scrot, penis.

   Melanodermia apare și pe zone de fricțiune fiziologică: coate, genunchi, interlinii palmare, plicile de flexiune ale palmei și degetelor, fața dorsală a mâinii la nivelul articulațiilor falangelor și metacarpienelor. Cicatricile se colorează. Apar pete aglomerate uneori asociate cu vitiligo.

   Unghiile- halou brun, lunula se pigmentează, cu striații intens colorate.

   Intensitatea melanodermiei este direct proporțional cu evoluția bolii. Intensificarea bruscă anunță o criză acută.

   Calitativ: tegumente uscateelasticitate scăzută, aspect senil.

   Pigmentația mucoaselor:- la nivelul cavității bucale: buze gingii, mucoasa jugală-din dreptul molarului II și III, mucoasa palatină, limbă, hiperpigmentate

   - mucoasa conjunctivală, vulvară, vaginală, ano-rectală, digestivă la fel devine hiperpigmentată.

   Pigmentația părului: negru antracit, mată.

2. *Astenia neuro-musculară:*se caracterizează printr-o astenie globală fizică, psihică, sexuală severă, adinamie, fatigabilitate
3. *Hipotonie cardiovasculară*. Hipotensiune arterială 80/50 mmHg; amețeli, palpitații, tulburări de vedere, de echilibru, stare de leșin, tendință și ușurință la colaps. Puls mic, depresibil, tahicardic, indice oscilometric slab. Matitate cardiacă micșorată, cord "în picătură". Reactivitate diminuată la substanțele presoare.

4. *Tulburări digestive*. Scăderea în greutate rapidă, prin topirea țesutului adipos şi muscular. Caşexie în formele bacilare active. Inapetență, anorexie, greață cu sau fără vărsături, diaree. Pseudoabdomenul acut chirurgical, sindromul solar cu caracter dramatic, manifestat prin durere epigastrică atroce, mai rar în hipocondrul drept sau fosa iliacă dreapră, greață, vărsături, facies hipocratic, puls rapid, filiform, transpirații profuze, asocierea cu ulcerul gastroduodenal, dorința imperioasă pentru ingestia de sare sau alimente acide (hipo-sau anaciditate), steatoree.

Tulburări respiratorii.Modificări de sonoritate, matitate, diminuarea amplitudinii respiratorii sau a ritmului respirator. Forme severe de insuficiență respiratorie- respirație de tip Kusmaul.

Tulburări renale.Oliguria.

Tulburări musculare.Atrofia, crampe, crizele de contractură musculară întinse şi intense, foarte dureroase, paralizii flaşte. Semnul Rogoff- durere în unghiul costo-vertebral.

Tulburări neuro-psihice. Paraplegie spastică sau flască, cvadriplegie. Hiperestezie auditivă şi olfactivă, exagerare a gustului pentru sărat. Psihosindromul: astenie, fatigabilitate, adinamie, latența reactivităților, diminuarea sau chiar absența inițiativei, negativismul alimentar, tendința la depresie cu sentimentul de inutilitate, anxietate, tonus afectiv scăzut. Activitatea intelectuală este global diminuată, ideație încetinită, neglijență fizică şi vestimentară.

Tulburări endocrine asociate.

Hipotalamus: Diabet insipid central.

Hipofiza : Sindrom Nelson=insuficiență CSR severa postsuprarenalectomie bilaterală +Sdr.tumoral hipofizar + Sdr.Optochiasmatic.

Tiroida: Sindromul Schmidt dubla leziune autoimună tiro-corticosuprarenală.

Paratiroida:Hipoparatiroidismul autoimun

Pancreas: Sindrom hipoglicemic, sau rar, diabet zaharat

Gonada :Fertilitatea diminuată.

Insuficiența CSR cronică primară din perioada copilăriei sau prepuberal , întîrzie pubertatea şi determină infantilism sexual.

Semiologia de laborator.

I.Explorarea funcției mineralocorticoide.

- Dozarea aldosteronului plasmatic şi urinar valori scăzute.
- Ionograma sanguină: hiponatremie, hiperpotasemie
- Ionograma urinară: invers
- Raportul Na/K urinar şi salivar creşte.
- ECG semne de hiperpotasemie.
- Proba de încărcare cu apă.(Robinson-Power-Kapler.
- Hematocrit crescut

II.Explorarea funcției glucocorticoide.

A.Explorări statice.

- Dozarea 17 OH CS urinari valori scăzute

- Dozarea cortizolului plasmatic şi urinar valori scăzute.
- Numărarea eozinofilelor, crescute.
- Glicemia de bază, scăzută.
- Hiperglicemia la 5 ore.
- Proteinemia, crescută.
- Colesterol, lipide scăzute.

B.Explorări dinamice.

-Proba de stimulare cu ACTH.-răspuns scăzut, inexistent sub valorile de pornire.
-Proba eozinopeniei provocate (test Thorn)-scădere nesemnificativă sub 50%.
-Testul eozinopeniei provocate la insulină.

III.Explorarea funcţiei sexoide.

-Dozare 17 CS urinari totali.
-Cromatografia.

IV.Examene complementare.

-Dozare ACTH: crescut în formele primare, crescut în cele secundare.
-Testul la lizin – vasopresină.
-VSH şi IDR la tuberculină.
-Anticorpi antisuprarenali.
-Examene radiologice:-şa turcică,
- Rx. Pulmonar-sechele de TBC.
- Rx. lombară –calcifieri.

Forme clinice.

1. Forma frustă, fără hipotensiune mai ales la bolnavi foşti hipertensivi. Se evidenţiază în ortostatism.
2. Forma hipermelanodermică-intensitatea pigmentaţiei nu este proporţională cu gravitatea bolii.
3. Forma fără melanodermie.
4. Forma fără hipoglicemie
5. Forma la copil sub 10 ani este rară.
6. Forma la femeile însărcinate.

Diagnostic diferenţial. Se va face diagnosticul diferenţial pentru fiecare simptom.

1. Melanodermia: - natură constituţională.
   - din hemocromatoze.
   - intoxicaţie metalică cu mercur, plumb.
   - după leziuni de grataj.
   - la femeile care au fost însărcinate.
2. Astenia fizică şi psihică:
   - insuficienţa hipofizară
   - nevroze, psihonevroze.
3. Hipotensiune: cu cea constituţională.
4. Anorexia.

Tratament.

1. Profilactic: prevenirea factorilor etiologici ce afectează CSR.
2. Etiologic: stoparea extinderii procesului distructiv.
3. Patogenic şi fiziopatologic: corectarea cauzelor care determină simtomatologia clinică: - insuficienţa hormonilor CSR.
   - excesul de ACTH.

Substituţia hormonală.

Regim igieno-dietetic normo sodat sau chiar hipersodat, evitarea eforturilor fizice, a expunerii la temperaturi crescute.

Echivalenţa dozelor: 20 mg cortizol=5 mg prednison=5 mg supercortisol = 4 mg triamcinolon =1 mg superprednol.

Cale de administrare: orală sau parenterală.

Ritm de administrare: ritm circadian.

Corticoterapia.

1. derivaţi din cortizon:
   - **Cortizon acetat**® fiole a 25-50 mg/zi.
   - **Cortizon**® tb.a 25 mg.
2. derivaţi din cortizol:
   - **Hidrocortizonul acetat**® fiole a 1ml=25 mg.
   - **Hidrocortone**® tb. a 10 mg
3. derivaţi din dehidrocortizon:
   - **Prednison**® tb. a 1-5 mg, doza 5-20 mg/zi, în tratament cronic 7,5 mg/zi.
4. derivaţi de prednisolon:
   - **Supercortizol**®, **Prednisolon**® tb. a 0,5mg şi fiole 0,025g
   - **Scherisolon**® tb. a 5mg
   - **Urbason**® tb. a 4, 16, 40 mg.
5. fluroderivaţi:
   - **Superprednol**®-metilfluorohidrocortizon tb.a 0,5mg.
   - **Dexametazona**® tb.a 0,5 mg.
   - **Celestone**® tb.a 0,5 mg, fiole a 4 mg.
   - **Diprophos**®-betametazonă, fiole cu o componentă de absorbţie rapidă 2mg, şi una lentă 5 mg.
5. derivaţi hidroxilaţi:
   - **Triamcinolon**® tb.a 4 mg.
   - **Volon**® tb. a 1, 4, 8, 10 mg.
   - **Kenakort**® tb. a 4, 8 mg.
   - **Kenakor**® A 10 fiole a 10 mg.

Mineralocorticoizi: **Astonin**® (flodrocortizon) tb. a 0,1 mg
Mincortid® (DOCA) fiole 5-10 mg, se administrează 5-10 mg/zi im zilnic sau la 2-3 zile în funcţie de valoarea tensiunii arteriale.

Asocieri terapeutice:

- vitamina C- potenţează efectele glucocorticoizilor.
- sexoizi anabolizanţi : - **Naposim**® tb. a 0,005 g.

- **Decanofort**®, fiole a 0,025 g, sau 0,050g.
- **Testolent**®, fiole a 100 mg/ml.

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ ACUTĂ

Definiție. Insuficiența corticosuprarenală acută apare ca urmare a deficitului masiv şi brusc de hormoni corticosuprarenali, mai ales glucocoticoizi şi mineralocorticoizi.

Factori etiologici declanşanți:

1. factori ce accentuează carența hidro-salină şi determină o hipovolemie secundară: - suprimarea intempestivă a sării, a tratamentului cu cortizon sau doze insuficiente.
   - apariția diareei, transpirației.
2. factori care determină o hipovolemie primară:
   - hemoragii
   - stază splahnică reflexă
   - stressuri de natură toxică, traumatică, chirurgicală pot determina apariția crizei prin epuizarea tuturor rezervelor suprarenale.

Insuficiența corticosuprarenală acută poate deveni manifestă în:

- maladii infecțioase (sindromul Waterhouse-Friederichsen)
- după suprarenalectomie unilaterală sau bilaterală
- insuficiență hipofizară
- erori enzimatice însoțite de sindromul de pierdere de sare
- întreruperea bruscă a corticoterapiei
- hemoragii corticosuprarenale, după tratamente îndelungate cu anticoagulante
- acutizări ale insuficienței corticosuprarenale cronice.

Semiologie clinică.

Se caracterizează prin accentuarea bruscă şi intensă a semnelor preexitente: astenie, adinamie, melanodermie, hipotensiune.

Cardiovascular: Se produce prăbuşirea TA până la zero, pulsul este filiform, imperceptibil, extremități reci apare starea de colaps vascular.

Digestiv: anorexie, grețuri, vărsături, diaree, dureri violente epigastrice sau hipogastrice, uneori balonări.

SNC: stare de obnubilare, torpoare, comă. În unele cazuri simptomele neuropsihice sunt ca o encefalopatie fie formă convulsivă, fie delirantă.

Semiologie de laborator.

1. hiponatremie severă,
2. hiperkaliemie accentuată,
3. hipoglicemie severă,
4. cortizol plasmatic prăbuşit.

Tratament. Insuficienţa corticosuprarenală acută reprezintă o urgenţă majoră, de a cărei promtitudine depinde viaţa şi viitorul bolnavului, prognosticul bolnavului fiind direct proporţional cu numărul crizelor acute avute.
Obiective:

1. corectarea deshidratării şi a colapsului.
2. reechilibrare hidroelectrolitică.
3. combaterea hipoglicemiei.
4. supleerea steroidă în special glucocorticoidă.
5. combaterea factorilor cauzali.

Tratamentul constă în: administrarea intravenoasă, în perfuzie lentă a soluţiei de glucoză 5-10% normosalină 250 ml şi ser clorurat hipertonic 250 ml, în care se adaugă HHC 100-300 mg. Se va repeta perfuzia la 4-6 ore până la însumarea a cel mult 3500 ml/24 ore.

Concomitent se va administra intramuscular acetat de dezoxicorticosteron 10-30 mg în 3 prize, fiind doza de întreţinere a TA; şi cortizon acetat 25-50 mg im. la 6 ore .

Când vărsăturile au încetat şi bolnavul poate înghiţi (prof. Milcu) se va administra o limonadă (în 24 ore) formată din:

1000 ml apă +10 g NaCl + 5g citrat de sodiu + 50 g glucoză.

Se poate administra până la 1000-1500 mg HHC şi cortizon acetat până ce bolnavul este scos din colaps şi tensiunea arterială creşte la 100 mmHg. Rareori este necesară noradrenalina. Se va adminstra 4 mg în 500-1000 ml soluţie de glucoză sau ser fiziologic.

Important este alegerea dozei de DOCA, pentru evitarea în caz de supradozaj a edemului pulmonar acut sau cerebral. Unii autori se abţin de la început de la administrarea DOCA.

În caz de infecţii se vor administra antibiotice cu spectru larg, toxicitate redusă şi doze mari. Hiperpirexia va beneficia de antitermice.

După ieşirea din criză se reduc dozele până la doza optimă. În caz de intervenţie chirurgicală, doza este mult mai mare, la fel în precriza addisoniană.

MEDULOSUPRARENALA

SISTEMUL CATECOLAMINIC

Istoric. Diferenţierea medulosuprarenalei de corticosuprarenală din glandele suprarenale a fost realizată prima dată de Cuvier în 1805. Stoltz, în 1907 izolează, purifică şi sintetizează adrenalina, iar sinteza noradrenalinei deşi a fost efectuată în 1904, rolul acestui produs de secreţie a medulosuprarenalei a fost cunoscut abia în 1946, prin cercetările lui Holtz.

Medulosuprarenalele sunt o componentă a sistemului neuroendocrin catecolaminergic, care are rol esenţial în adaptarea organismului la stress.

Embriologie. Medulosuprarenalele au origine neuroectodermală comună cu sistemul nervos simpatic. Celulele crestei neurale, numite simpatogonii se diferențiază în feocromoblaste şi neuroblaste. Feocromoblastele vor deveni celule cromafine, numite feocromocite, care se pot localiza în medulosuprarenală sau extraadrenal: organul lui Zuckerkandl şi paraganglioni. Neuroblastele vor deveni neuroni adrenergici ai ganglionilor vegetativi simpatici.

Catecolaminele apar în viața fetală întâi în sistemul nervos simpatic, la 7 săptămâni, apoi în țesutul cromafin extraadrenal paraaortic, care domină viața fetală şi apoi în medulosuprarenală la 12 săptămâni.

Morfologie. Medulosuprarenalele sunt situate în partea centromedulară a ambelor glande suprarenale. Au o greutate de aproximativ 0,5 gr. şi reprezintă circa 8% din greutatea suprarenalelor.

Histochimic, celulele medulosuprarenale aparțin sistemului APUD: conțin enzime care captează şi decarboxilează precursori ai aminelor, conțin catecolamine şi peptide biologic active.

Catecolaminele sunt substanțe ce au nucleu catecolic cu două grupări hidroxil şi sunt:

- adrenalina (epinefrina),
- noradrenalina (norepinefrina),
- dopamina.

Catecolaminele se produc în toate terminațiile adrenergice ale sistemului nervos simpatic şi în sistemul nevos central la nivelul substanței nigra, iar la periferie ajung depozitate în medulosuprarenală şi sistemul cromafin din lanțul ganglionar simpatic paravertebral şi organul Zuckerkandl.

Producția la adultul normal: 80% din secreția de catecolamine din medulosuprarenală sunt reprezentate de epinefrină şi 20% este reprezentată de norepinefrină.

Biosinteza catecolaminelor. Acest proces de biosinteză are 4 etape:

1. prima etapă are loc în mitocondrii:

tirozina ⟶ DOPA sub acțiunea tirozinhidroxilazei, reacția poate fi inhibată de α metiltirozina;

2. a doua etapă se desfăşoară în aparatul Golgi sub acțiunea dopadecarboxilazei:

DOPA ⟶ Dopamină, reacția poate fi inhibată de α metil DOPA;

3. a treia etapă constă în conversia:

Dopamină ⟶ Noradrenalină, sub acțiunea dopamin β hidroxilazei;

4. a patra etapă are loc sub acțiunea feniletanolamin-N-metil transferaza şi constă în:

Noradrenalină ⟶ Adrenalină.

Acestea sunt depozitate în granulele cromofile din citoplasma celulelor medulosuprarenalei şi a terminațiilor nervoase simpatice. Sunt protejate de degradare enzimatică datorită legării de ATP. Sunt eliberate de acțiunea acetilcolinei şi a calciului.

Metabolizarea catecolaminelor se face prin 4 căi:

1. prin recaptare în granulele citoplasmatice de depozit;
2. prin oximetilare prin sistemul COMT (catecolamin-oximetil-transferaza) cu formare de normetanefrina şi metanefrina;
3. prin degradare prin sistemul MAO (monoamino-oxidaza) şi apoi oxidate cu formarea de acid vanilmandelic (AVM) pentru adrenalină şi noradrenalină şi acid homovanilic (HVA) pentru dopamină;
4. excreție prin rinichi, sub formă liberă în proporție de 7%.

Rolul fiziologic al catecolaminelor.

Sistemul catecolaminergic este unul din principalele sisteme neuroendocrine care asigură adaptarea organismului la stress, cu menținerea homeostaziei mediului intern.

Sistemul catecolaminergic central provoacă o reacție psiho-comportamentală la stress de tipul „furie-luptă" sau „frică-fugă" şi declanşează rapid şi adesea, cu anticipație sistemul catecolaminergic periferic, din care face parte şi medulosuprarenala, care asigură adaptarea circulației cardiovasculare şi a reacțiilor metabolice la consumul energetic caracteristic stressului.

Catecolaminele eliberate din medulosuprarenală şi neuronii simpatici acționează pe receptori tisulari specifici α şi β adrenergici sau dopaminergici.
S-au descoperit şi alți receptori: α_1, α_2 şi β_1 şi β_2 . Aceşti receptori au caracteristicile tuturor receptorilor, fiind cercetați pe două căi: concentrația şi afinitatea. Există o corelație între numărul şi concentrația catecolaminelor: la concentrații mari ale catecolaminelor numărul receptorilor scade, la fel afinitatea şi invers.
Acțiunea catecolaminelor este influiențată de 2 factori:

1. endogeni,
2. exogeni: - agonişti
   - antagonişti.

Mecanismul de acțiune.
Pentru β receptori: prin creşterea producției de cAMP (mesager celular) şi influiențarea activității sistemelor enzimatice, se favorizează şi acțiunile metabolice.
Pentru α receptori: creşterea calciului ionic, prin mecanism cAMP.

Catecolaminele sunt eliberate în condiții de stress, efort fizic, inaniție, adaptare la temperaturi diferite, hipovolemie, deci în condiții când organismul are nevoie de substrat energetic şi de O_2 .
Acțiuni.
- receptori α: vasoconstricție generalizată a arteriolelor şi venulelor determinând HTA sistolo-diastolică, bradicardie, paloare. Noradrenalina în doze mici are efect α.
- efect β: inhibiția muşchilor netezi a arteriolelor musculare şi vasodilatație,
- la nivelul bronhiilor: bronhodilatație,
- la nivelul intestinului: relaxare, constipație,
- la niveul vezicii urinare: disurie,
- la nivelul cordului: cronotrop +, batmotrop +, inotrop +,

- efecte metabolice: glicogenoliză cu hiperglicemie, inhibă secreția de insulină şi a utilizării periferice a glucozei prin mobilizarea acizilor graşi.

Eliberarea catecolaminelor este în funcție de solicitare: în ortostatism mai mult noradrenalina; în stress operator, inaniție, infarct se eliberează mai mult adrenalina.

FEOCROMOCITOMUL
(Sindromul hipercatecolaminic de origine tumorală)

Principalele boli ale medulosuprarenalei sunt tumorile producătoare de catecolamine. Cele mai frecvente la adult sunt: feocromocitomul şi feocromocitoblastomul (cu originea în celulele medulosuprarenalei-feocromocite), iar la copil: neuroblastomul cu origine în celulele precursoare ale neuronilor adrenergici (neuroblaste). Alte tumori catecolaminice sunt:
- paraganglionul cu origine în celulele cromafine extraadrenale,
- ganglioneuromul şi ganglioneuroblastomul cu originea în neuronii ganglionilor vegetativi simpatici.

Cu excepția paraganglioamelor, toate tumorile catecolaminergice pot fi localizate în medulosuprarenale.

Feocromocitomul şi varianta lui nediferențiată-feocromocitoblastomul sunt tumori ale medulosuprarenalei, produc catecolamine în exces,pe care le eliberează intermitent sau continuu, determinând semne clinice adrenergice şi HTA paroxistică sau continuă. Apar de obicei sporadic, ca tumori benigne cu localizare unică, dar pot fi şi ereditare, când vor fi mai ales multiple. Circa 10% din feocromocitoame sunt maligne. Rar, hiperplaziile medulosuprarenale netumorale provoacă HTA secundară catecolaminică.

Feocromocitoamele sunt apudoame, tumori neuroendocrine de celule cu origine embrionară neuroectodermală, capabile să producă amine biogene, active, şi neurohormoni peptidici.

Feocromcitomul se poate asocia frecvent cu alte boli neuro-ectodermale, cum sunt: neurofibromatoza, ataxie cerebeloasă cu teleangiectazii, sau se asociază în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip 2 cu alte apudoame de regulă cu carcinomul medular tiroidian.

Semiologie clinică. Manifestarea clinică a excesului de catecolamine prezintă ca element dominant HTA permanentă sau paroxistică, apărută la subiecți de vârstă tânără sau medie, la care se adaugă un cortegiu de tulburări neurovegetative şi metabolice.

Manifestări clinice paroxistice:

I. HTA paroxistică, manifestare acută, dramatică a feocromocitomului, apare brutal fără motiv aparent. Factori declanşanți sunt: efort fizic, adesea minim, defecația, coitul sau actul micțiunii, schimbările bruşte de postură, emoții, traumatisme mici, ingesta alimentară exagerată, palparea regiunii lombare (locul tumorii).

Paroxismul tensional poate porni de la o TA normală sau de la un fond hipertensiv preexistent. HTA are valori foarte mari peste dublul valorilor ce precede criza, cu creştere semnificativă atât a maximei, cât şi a minimei. Prin debutul brusc a HTA se pot produce accidente ca: hemoragii meningeene sau cerebromeningeene, epistaxis, hemoptizie, etc. Paroxismul tensional este însoțit de anxietate, agitație, tremurături, rar bradicardie, senzație de moarte iminentă, durere, paloare, transpirații.

Facies: palid, anxios, ochi strălucitori, pupile dilatate.

Durerea: caracteristică, centripetă, ascendentă, manifestată prin crampe dureroase în muşchii gambei, dureri abdominale, senzație de compresie gastrică, uneri vomă, dureri lombare, toracice, ce mimează sau chiar sunt crize anginoase cu dureri în membrele superioare, iradiate în „brățară”, în degete.

Cefaleea: este dramatică, atroce, pulsatilă, cu tulburări de vedere, amauroze trecătoare.

Transpirația: succede fazei de durere şi paloare, este însoțită de roşeața tegumentelor şi lăcrimare, apare consecutiv unei vasodilatații generalizate.

Criza se încheie de obicei cu un debaclu urinar şi scaune explovize, profund evacuatorii. Inconstant apare contracția muşchilor pieloşi cu „piele de găină” şi piloerecție.

Criza acută durează de la câteva minute până la câteva ore.

Postcriză apare senzația de bine, chiar uşoară stare de euforie şi oboseală. Crizei i s-au descris mai multe etape:

1. etapa prodromală-cu tulburări psihice,
2. perioada de stare-paroxismul tensional, paloare, durere,
3. faza de rezoluție-transpirații, roşeața tegumentelor, debaclu urinar, etc.
4. postcriza-liniştirea şi epuizarea bolnavului.

II. Hipotensiunea arterială paroxistică severă poate să apară în cursul evoluției feocromocitomului, succedând puseul hipertensiv sau la schimbări de poziție, când apare hipotensiunea severă, brutală, până la colaps.

Accidentele paroxistice hipertensive şi hipotensive alternează uneori şi se pot repeta în cursul aceleiaşi zi. Evoluția acesteia poate fi foarte gravă, chiar mortală, deseori prin edem pulmonar acut.

HTA permanentă. Se caracterizează prin HTA permanentă, cu valori ale maximei între 200-250mmHg, instabilă de la o oră la alta, de la o zi la alta.

HTA se instalează rapid, de obicei la subiecții de vârstă tânără, sau medie fără antecedente familiale sau renale. HTA este însoțită de la început de cefalee violentă fronto-occipitală, vertij, tulburări vasomotorii, flaşuri, tahicardie, transpirație, termofobie, uneori subfebrilitate sau febră, anxietate, emotivitate.

Pe acest fond pot să apară manifestări paroxistice. Bolnavii prezintă scădere ponderală marcată.

Manifestări endocrino-metabolice. Ținând seama de acțiunea permisivă a hormonilor tiroidieni pentru catecolamine bolnavul poate prezenta „status basedowian”: tahicardie, tremurături ale extremităților, tulburări vasomotorii, transpirație, termofobie, ochi strălucitori, fixitatea privirii, lăcrimare.

În formele severe sau cu evoluție îndelungată putem constata poliurie, polidipsie şi polifagie ce conturează existența unei stări diabetice.

Semiologie de laborator.

I. Investigații bazale:

A. Probe directe:

1.măsurarea TA: HTA permanentă sau survine în accidente paroxistice.

2.glicemia a'jeun şi hiperglicemia provocată, are valori crescute, pre sau chiar diabetice.

3.acizi graşi liberi crescuți.

4.hematocritul crescut.

5.metabolismul bazal deosebit de crescut, expresia acțiunii tisulare a catecolaminelor.

6.ECG modificat mai ales în timpul crizei, cu tulburări de ritm, alterări ale fazei terminale, hipertrofie ventriculară.

7.examenul fundului de ochi: modificări vasculare şi retiniene de tip hipertensiv cu evoluție rapidă şi severă.

B. Probe directe:

1.Noradrenalina (valori normale: 10-50µg) şi adrenalina (valori normale: 4-9µg). În feocromocitom, valorile sunt crescute. Rezultatul poate fi eronat în stări emoționale, criză hipoglicemică, administrare de droguri: α metil DOPA, tetraciclină, clorpromazină.

2.Raportul A/NA cu valori crescute în favoarea adrenalinei sugerează afectarea tumorală a medulosuprarenalei, sau existența unui țesut cromafin pulmonar.

3.Catecolamine urinare (valori normale: 400-700 µg/24 ore). În feocromocitom valorile depăşesc 1000 µg/24 ore.

4.AVM (acid vanilmandelic) valori normale: 1-7 mg. AVM reprezintă produsul final de oxidare a catecolaminelor. Valori crescute se obțin în 90% din cazuri de feocromocitom. Rezultatul poate fi alterat în sens pozitiv, prin consum de cafea, vanilie, cacao, banane, brânzeturi fermentate.

II.Investigații dinamice.

a. Teste de stimulare: cu substanțe care duc la descărcări de catecoli şi determină paroxismul tensional.

1.Testul la histamină: se administrează i.v. 0,05 mg histamină, TA creşte în primele 2 minute cu 15-20 mmHg.

2.Testul la tiramină: se administrează i.v. 500-2000 µg tiramină, răspunsul apare după 1 minut, durează 2-3 minute; TA creşte maxima cu 30-80 mmHg, minima cu 40 mmHg.

3.Testul la glucagon: se injectează i.v. 1mg, eliberarea catecolaminei din suprarenală este pozitivă în tumora de medulosuprarenală.

b. Teste de inhibiție: utilizează droguri care neutralizează aminele presive determinând scăderea TA.

1.Testul la regitină (phentolamină): se administrează i.v. 1-5 mg regitină, se produce scăderea bruscă a TA cu 30-50 mmHg cu durata de 4 minute; testul este pozitiv pentru feocromocitom.

2.Testul la benzodioxan, aceeaşi interpretare ca în testul anterior.
3.Testul la dibenamină, aceeaşi interpretare ca în testul anterior.
4.Testul la piperoxan, aceeaşi interpretare ca în testul anterior.
III.Investigații care vizează locul leziunii.
- radiografia renală simplă,
- urografie,
- retropneumoperitoneu,
- ecografie abdominală,
- aortografia,
- scintigrama medulosuprarenalelor.

Atenție! Unele din manevre pot declanşa accidentul acut.

Diagnostic diferențial.

1.Neuroblastomul: nu dă HTA, apare diareea.
2.Ganglioneuromul: diaree cronică la copii, rar exces de catecolamine.
3.Hiperplazia medulosuprarenalei: raportul NA/A este scăzut sau inversat.
4.Tireotoxicoză.
5.Diabet zaharat.
6.Nevroze.
7.HTA de alte cauze.

Tratament. Unicul tratament eficace este excluderea tumorii prin ablația chirurgicală a formațiunii sau a formațiunilor tumorale, precedată, însoțită şi urmată de tratament medicamentos de prevenire sau combatere a puseurilor paroxistice de HTA şi/sau de hipotensiune arterială.

Terapia feocromocitomului se aplică în spital, ținând cont de gravitatea bolii, complexității terapeutice şi complicațiilor posibile.

Preoperator:

1. Blocajul receptorilor α adrenergici-precede intervenția chirurgicală cu 14-21 zile.

Regitin® (phentolamina) se administrează oral 50 mg, ce se poate repeta din 4 în 4 ore. În HTA paroxistică se administrează i.v. 1mg/minut. TA se normalizează în câteva minute. Dozele se cresc progresiv pentru evitarea colapsului. În timpul operației se perfuzează continuu cu Regitină 5-10 mg/oră sub controlul TA.

Fenoxibenzamina sub denumirea comercială de Dibezyran®, Dibenzilin®. Produs activ cu acțiune prelungită, se administrează în doză de 1mg/kg/zi oral în trei prize (40-100 mg/zi).

Realizarea α blocajului va produce:
- diminuarea progresivă a TA,
- scăderea hematocritului, concomitent cu reexpansiunea volumului plasmatic.

În doze excesive, rapid se produce hipotensiune ortostatică, colaps, tulburări de ritm cardiac, congestia mucoasei nazale.

2. Blocajul receptorilor β adrenergici: este limitată la criterii foarte stricte.
- puls în repaus peste 100 bătăi/minut
- aritmii cardiace în antecedente sau în prezent,

- rata de excreție a adrenalinei libere, să depășească 75% din catecolaminele totale.

Propranololul-cel mai utilizat, fără să se țină seama însă de criteriile de mai sus, poate duce la accidente, chiar letale, prin exacerbarea sensibilității receptorilor α. Se folosesc doze de 60-80 mg/zi în trei prize, suficiente pentru reducerea pulsului la 80-90 bătăi/minut.

Această blocare succesivă a receptorilor α şi β realizează o simpatoplegie totală, necesară preoperator.

3. Blocajul canalului de calciu:

Nifedipin®: administrat în doze de 30-60 mg/zi, reduce HTA, diminuă nivelul de norepinefrină, fiind indicat la bolnavii suspecți de feocromocitom, şi preoperator este obligatoriu.

4. Cuparea sintezei de catecolamine cu α-metil paratirozin, în formele inoperabile, formele maligne sau recidivante şi foarte rar postoperator. α-metil paratirozin blochează transformarea tirozinei în DOPA Desmer, inhibând sinteza de catecolamine în proporție de 50-80%. Doze: 1-4 g/zi oral. Doze mari însă pot duce la fenomene secundare de tip extrapiramidal.

Dopegyt®-inhibă formarea dopaminei, deci blochează sinteza de catecolamine, se administrează în doză: 3-4x0,250 g /zi.

Chimioterapie antitumorală eficientă şi specifică nu există. La fel este ineficientă radioterapia externă şi radioterapia intracelulară în doze mari.T

Tratamentul chirurgical: cel mai eficient, singura soluție utilă, de durată. Va trebui luate măsuri ferme pentru prevenirea complicațiilor:

- pregătire preoperatorie intensă şi eficace cu asigurarea căilor de acces la terapia medicamentoase (cateter dublu: intraraterial, venos).
- evitarea manevrelor sau a medicației ce poate declanşa un paroxism hipertensiv.
- anestezic adecvat-halotan (are efect de diminuare a catecolaminelor circulatorii).
- abordare abdominală largă, necesară atât pentru ligatura rapidă a venelor eferente tumorale cât şi pentru o explorare largă care să excludă un feocromocitom bilateral, ectopic sau multiplu.
- manipulare redusă a tumorii.
- administrarea prin perfuzie a regitinei sau fenoxibenzaminei, a soluțiilor diluate cu noradrenalină sau fenilepinefrină (în cazul colapsului) şi a HHC în cazul distrucției adrenale 200-400mg.
- transfuzii cu sânge sau perfuzii cu lichid pentru menținerea volemiei (2-4 l) Atenție la încărcarea bruscă a sistemului vascular cu declanşarea edemului pulmonar acut.

Reintervenție în 10% din cazuri prin:

- recidivă la locul primei intervenții.
- feocromocitoame multiple sau bilaterale.
- apariția tardivă a tumorilor endocrine asociate MEN II.

Dacă este vorba de o femeie gravidă se vor lua următoarele măsuri:
- avort,
- cezariană înainte de termen, fără anestezice ce contribuie la creşterea catecolaminelor (ciclopropanul).
- α-metil paratirozină 1-4g /zi.
- hidratare.

GONADELE

PATOLOGIA SEXUALIZĂRII

Definiție. Sexualizarea normală este un epifenomen, se produce în afara elementelor fundamentale ce definesc un individ.

Sexualizarea nu este vitală organismului. Ea este necesară speciei-este un fenomen hotărâtor pentru specie: perpetuarea speciei în timp şi spațiu. În organism, ca individ se diferențiază nişte structuri necesare speciei.

Pentru specie:

- este suficient ca organismul să producă gameți maturi, capabili pentru fecundație.

- cele care produc gameți diferiți: masculini şi feminini, purtați de diferiți indivizi, trebuie ca purtătorii gameților să-i pună în comun.

- gonada, elementul purtător de gameți are şi funcție de organ endocrin, prin care gonada îl deserveşte pe individ, dându-i caracterele care îl definesc ca individ matur, aparținând speciei respective.

În concluzie, gonada este atât organ de perpetuare, cât şi organ endocrin, hormonal.

Organul esențial de reproducere este organul producător de gameți, gameți ce apoi sunt eliminați în mediul extern prin canale, ducte, unele situate în:

- interiorul organismului=organe genitale interne;
- exteriorul organismului=organe genitale externe.

Se mai adaugă nişte elemente ce țin de arhitectura sexualizantă a individului, variabile de la individ la individ. În contextul alcătuirii unui individ sunt o serie de organe necesare producerii de gameți şi eliminării lor. Aceste organe sunt specifice.

Gonadele se diferențiază în organism, ele luând naştere din nişte structuri pe care individul le posedă din informația genetică, care în evoluție se diferențiază în organe producătoare de gameți feminini sau masculini. Deci, se diferențiază din aceleaşi structuri şi apoi este orientat spre unul din sexe.

Celelalte elemente de sexualizare, în afara gonadelor şi a tractului genital sunt doar modificări ale unor elemente preexistente în organism, dintr-un element comun, structuri care nu sunt afiliate actului reproducerii. Fiecare din aceste structuri care se sexualizează se pot orienta spre un sex sau altul sau să fie ambisexuate sau să nu se sexualizeze.

Organismul inițial este un organism hermafrodit, care pe parcurs se sexualizează într-o direcție sau alta, determinând un organism unisexual. Un organism care se sexualizează într-un singur sens, îşi păstrează caracterele hermafrodite.

Sexualizarea organismului se realizează în etape, precis situate în timp, fiecare sector care se sexualizează necesitând un anumit factor sexualizant,

procesul sexualizării fiind alcătuit dintr-o succesiune de etape, cu fiecare etapă organismul dobândind noi elelmente de sexualizare, iar ultimele elemente de sexualizare se definesc târziu după ce s-a epuizat pubertatea.

Procesul de sexualizare începe foarte timpuriu, din momentul „0”, a unirii spermatozoidului cu ovulul-*baza sexualizării*-, apoi până la 16-18 ani, din timp în timp se vor produce elemente sexualizante, adăugându-se mereu elemente noi de sexualizare. Sexualizarea finală este un proces sumativ, o sumare de elemente formate la un timp precis, fiind un proces discontinuu, cu etape foarte bizare.

Pe parcursul a 9 luni, în perioada embriofetală se vizualizează tot ce este mai important pentru sex: gametul şi ductul, ca apoi la pubertate (12-18 ani) este pus în valoare, după o perioadă de stagnare, apoi să urmeze o altă perioadă de stagnare 18-55 ani perioadă în care se menţin elementele de sexualizare dobândite la sfârşitul pubertăţii, urmată în final de perioada de involuţie a sexualizării. Prin urmare procesul de sexualizare apare alcătuit din etape sexualizante:

1. etapa embrio-fetală.
2. etapa pubertară-organismul dobândeşte elemente sexualizante.
3. etapa de involuţie sexuală- de deperdiţie a caracterelor sexuale.

Aceste etape sunt separate de perioade lungi de timp în care nu se produc elemente sexualizante:

- perioada copilăriei,
- perioada adultă,
- senescenţa.

Diferenţierile structurale, funcţionale şi comportamentale sunt patronate de factori sexualizanţi bine definiţi. Odată cu creerea individului, se transmite şi programul de sexualizare şi factorii prin care se va defini procesul de sexualizare. Aceşti factori sunt hermafrodiţi, bisexualizanţi. Dintre factorii bisexualizanţi va predomina doar unul, fie către sexul feminin fie către cel masculin.

Direcţionarea sexualizării, diferenţierii unisexuate, este dirijată de dominante cantitative a factorilor sexualizanţi. Prin urmare şi factorii care sexualizează sunt bisexuali. Organismul, mascul, care dincolo de maturitate şi-a dobândit toate caracterele sexuale, este rezultanta unor factori sexualizanţi asupra unor structuri hermafrodite, dar păstrează structuri feminine şi invers.

Doi indivizi nu sunt identici sexuali, există nuanţe de sexualizare. Gradul de sexualizare în contextul normal, diferă de la individ la individ. Există grade de masculinizare şi grade de feminizare.

Etapele procesului de sexualizare.

1. Stabilirea sexului genetic: există posibilitatea de a fi masculin (♂) xy sau feminin (♀) xx şi se defineşte în momentul „0”.

2. Stabilirea sexului gonadal: diferenţierea gonadei este terminată în luna a II-a, deci dintr-un organ bisexuat ia naştere fie un testicol, fie un ovar.

3. Formarea sexului gonoforic al organelor genitale interne (luna a III-a până luna a IV-a). Se nasc tot din structuri hermafrodite: la femei sunt prelucrări ale

ductului Müllerian, la bărbaţi ale ductului Wolfian. Deci, la sfârşitul lunii a III-a are loc sexualizarea organelor genitale interne.

4. Sexualizarea unisexuală a organelor genitale externe începe la sfârşitul lunii a III-a şi se termină în luna a V-a când organele genitale externe sunt net feminine sau masculine.

5. Sexualizarea neuro-comportamentală: are loc probabil în luna a VII-a. Nu are traducere somatică, dar centrii hipotalamici dacă sunt sexualizaţi masculin elaborează numai secreţie bazală de LH, iar dacă sunt sexualizaţi feminin vor elabora secreţie bazală de LH şi medio-ciclică de LH. În această etapă, deci, se vor defini centrii de comportament, mascul sau femelă.

6.Sexualizarea pubertară-se termină la 18 ani.

Nu există organism în afara sexualităţii, şi natura, ca indivizi sexualizaţi cunoaşte specii:

- indivizi ce au ambele sexe pe acelaţi organism-hermafrodiţi.
- indivizi în care sexele sunt despărţite în purtători de gameţi ♂ şi ♀.

Natura păstrează înmulţirea a celor 2 grupe de indivizi.

La specii în care indivizii sunt reprezentaţi prin două sexe diferite, iniţial ei sunt hermafrodiţi, prin existenţa a celor două structuri, ♂ şi ♀, din care unul din ele va involua, evoluând doaraltul în funcţie de factorii sexualizanţi. Sunt structuri unice în organism: creasta genitală, organe genitale externe, care pot deveni masculin sau feminin depinzând de factorii care le prelucrează.

Prima etapă este formarea sexului genetic. Fecundaţia la om se face între spermatozoizi şi ovul. Specia om are 46 cromozomi, 44 autozomi şi 2 cromozomi care sunt diferiţi de autozomi prin formă, mărime, etc.

Cei 46 cromozomi se aseamănă, formând grupe cromozomiale: 23 grupe cromozomiale. 22 perechi sunt asemănătoare şi se pot împerechea bine, iar 2 cromozomi sunt diferiţi de autozomi, fiind xx la ♀ şi xy la ♂. Xx şi xy sunt cromozomi sexuali sau gonozomi. XY deţin genele de sex pentru a se efectua programul de sexualizare a individului pe care îi poartă.

Cromozomii la om şi la alte animale sunt foarte bine individualizaţi. Genele sexualizante la animale, plante, care nu au cromozomi de sex sunt răspândite pe întregul lanţ ADN (cromozomii sunt artefacte care apar datorită unor tehnici de coloraţie într-o anumită etapă de diviziune a celulei, când lanţul ADN se fragmentează în segmente numite cromozomi). În evoluţie s-a întâmplat un fenomen bizar, genele sexualizante s-au refugiat pe anumite zone de ADN, în aşa fel încât, când a survenit formarea cromozomilor la om s-a ajuns ca cromozomul x să conţină numai gene sexualizante şi foarte puţine gene autozomale, iar cromozomul y să fie lipsit de orice genă structuralizantă şi să nu conţină decât gene inductoare cu rol în sexualizare. De aceşti cromozomi depinde dacă individul îşi va dezvolta organele sexuale şi în ce fel.

Cromozomul x este vital, el există solitar de autozomi şi este necesar să existe al doilea cromozom, fie x fie y pentru ca organismul sexual să aibă posibilitatea să se reproducă. Dacă ar avea 44 cromozomi, organismul nu este viabil.

Genele sunt unități funcționale. Fiecare din gene va dezvolta în organismul care se naşte o anumită părticică. Ele însă sunt şi corelate între ele, în toate sensurile. Tulburările unei conexiuni, determină dereglarea întregului complex. Toate genele sunt secvențe ale istoricului individului.

În specia om există 46 cromozomi: la ♀ 2 cromozomi xx şi xy la ♂. Toate celulele masculului vor fi purtătoare de cromozomi xy, inclusiv celulele din care se nasc gameții, la fel şi pentru femei.

Formula odată moştenită prin fecundație se va perpetua în fiecare celulă până trăieşte individul Prin diviziune equațională celula intră în diviziune, îşi dublează numărul de cromozomi şi în procesul de separare a celulei va da jumătate din lotul cromozomial, deci la început cromozomii se dublează şi apoi se scindează. Toate celulele se divid aşa în afară de celulele sexuale, de gameți.

Gametul masculin spermatogonia are 46 cromozomi xy, dar în procesul de diviziune suferă o diviziune reducțională meiotică, îşi reduce numărul pe care îl are în două. Dintr-un gamet, vor naşte două celule cu ½ din totalul cromozomial: 23x şi altul 23y, deci cu un număr înjumătățit de cromozomi, unii purtători de x şi altul de y.

46 xy: 23x + 23y

46 xx: 23x + 23x.

Ovogonia, are tot 46 cromozomi, dar 46xx, iar prin diviziune reducțională vor naşte celule purtătoare de x: 23x şi 23x, deci exclusiv celule purtătoare de x. Toate celulele femele sunt izogame. Celulele masculine sunt heterogame, unele purtătoare de x, altele de y. Rezultă că, fiecare celulă fecundată are ½ din lotul de cromozomi. Va fi necesară contopirea de 2 celule care vor totaliza lotul de cromozomi specific speciei, capabil să genereze un individ.

23x + 23y = 46,xy ♂

23x + 23x = 46,xx ♀

Rolul cromozomilor de sex.

Individul purtător de xx în mod normal structuralizează în organism elemente feminine, deci sexualizează: ovar, trompe, uter, vagin, iar drept caractere sexuale: sâni, fără pilozitate, etc.

În condiții de xy se va naşte un individ structuralizat după modelul masculin: organe genitale interne, externe, caractere sexuale: barbă, mustață, etc.

Rolul cromozomilor de sex este de a dirija sexualizarea organismului, de a-i defini opțiunea spre: feminin sau masculin. Acest rol direcțional al sexualizării îl face fie prin acțiune directă, corporeală, fie prin intermediari, pe care îi determină să-i producă în organism.

Acțiunea directă constă în a forma gonada care va deveni mandatarul în continuare a acțiunii cromozomului.

Cromozomul x conține gene structuralizante, afiliate structuralizării organelor afiliate organului de reproducție. Cromozomul x –un cromozom mare, pe care se găsesc atât gene structuralizante masculinizante cât şi gene structuralizante feminizante. Deci ca potențial de sexualizare este hermafrodit. Devine sigur, că genele lui feminizante blochează genele masculinizante. Când

cromozomul x este singur, sau în compania altui cromozom x, genele masculinizante sunt blocate şi normal se va feminiza.

Cromozomul y are gene inductoare de tip inhibitor, el nu are gene structuralizante. Produce o substanță inhibitoare care produce blocarea efectului structuralizant a genei feminine şi în felul acesta deblochează genele masculinizante. Prezența cromozomului y alături de x se comportă ca un element masculinizant.

Specia om este o specie care a atins un anumit nivel, care din punct de vedere biologic există fiind un succes biologic şi anume să poată exista în timp şi spațiu, deci indivizii speciei respective să prolifereze şi să persiste în timp.

O femelă 46 xx, şi un mascul 46 xy, sunt capabili să corespundă condițiilor de a fi adaptați mediului pentru a putea persista. Asta înseamnă că:
- cuplul xx trebuie să conțină cantități de gene suficiente ca să se nască un ovar.
- cuplul xy – să conțină cantitatea de gene necesară pentru a se naşte un testicol.

Orice modificare în plus sau în minus, depăşeşte baremul unui individ ca să aibă eficiență.

În concluzie, rolul cromozomilor de sex este:
- de a forma gonada.
- să persiste în timp.

Primul element de sexualizare este *sexul genetic*. Particularitatea sexului genetic este ubiquitar, va exista răspândit în tot organismul. Nu există celulă în organism fără să posede sexul genetic. Aceşti cromozomi de sex au rol precis în geneza structurii sexuale. Cromozomii de sex, prezența lor în fiecare celulă a organismului este necesară pentru ca celula respectivă să poată fi un receptor a mesajelor sexuale, deşi nu acționează în aceste țesuturi, corporal prezența lor este necesară.

Acțiuni sexualizante ale cromozomilor de sex.

1. De a determina diferențierea gonadei către a 28-a zi a evoluției intrauterină: într-o anumită zonă celomică, apare o escrescență, creasta genitală, formată din 3 feluri de celule:
- mezenchimale,
- nediferențiate,
- gonii.

Aceste gonii sunt celule speciale, iau naştere foarte timpuriu, înaintea formării foițelor embrionare, apărând în partea caudală a embrionului şi apoi migrează spre mugurele genital, îl populează şi se opresc aici şi numai aici. Această creastă genitală treptat începe să se diferențieze în structuri care îi permit să i se distingă o corticală şi o medulară. În interiorul acestei structuri au loc alte diferențieri, apar canalele nediferențiate primordiale (fără lumen).

Din aceste structuri: corticală, medulară şi canale nediferențiate primordiale se vor forma structuri caracteristice şi definite ca testicol şi ovar. De la 28-40 zile creasta genitală se diferențiază ca organ în a cărei structură exită bipotențialitate sexuală, a cărei structură unică poate deveni testicol sau ovar, deci are o structură bivalentă. Deci la început ia naştere o gonadă primordială nediferențiată, hermafrodită, ambisexuată. Dacă este sortită să devină testicol,

canalele se fragmentează la joncțiunea dintre corticală şi medulară, corticala involuând, iar medulara se dezvoltă, la fel canalele din medulară se dezvoltă, devenind canale spermatice primordiale- la sfârşitul lunii a II-a gonada fiind perfectată ca testicol. Dacă este sortit genetic ca din gonada ambisexuată să se nască un ovar, atunci are loc involuția medularei, dezvoltarea corticalei, iar canalele din corticală se segmentează în porțiuni foarte mici, care vor deveni foliculi primordiali, centrați pe câte o ovogonie şi deci începe să se perfecteze structura ovarului ce va fi definitivă la sfârşitul lunii a II-a.

Deci istoricul dezvoltării gonadei între a 28-a zi şi sfârşitul lunii a II-a, este de a se dezvolta ca un organ bisexuat şi apoi se va termina ca organ unisexuat. Aceleaşi celule care formează progonada (gonada primară) pot deveni celule caracteristice structurii testicolului sau a ovarului. Goniile vor deveni ovogonii sau spermatogonii, la fel, acelaşi tip de celule vor deveni:
- celulă nutritivă pentru gonii-celulele Sertoli, respectiv celulă granuloasă,
- celulă secretantă hormonogenică- celulele Leydig şi celula foliculară.

Acelaşi tip de celulă are posibilitatea de a se diferenția, deci primordial aceeaşi celulă este bipotențată. Existența cromozomilor xy şi xx va da comandă celulelor respective să sintetizeze proteine specifice, după tip ovar sau testicol şi să le înzestreze cu enzime prin care aceste celule vor avea calități hormonogenetice caracteristice fiecărei gonade în parte.

2. După ce s-a structuralizat ca gonadă unisexuată, rolul cromozomilor de sex nu va înceta, ei continuând să fie necesari pentru a menține structura perfectată. Această capacitate de a menține structura cu timpul se stinge şi organul dispare: exemplu, un ovar în menopauză nu mai are foliculi. Prezența y pare că dă o durată mai îndelungată de persistență a organului, involuția testicolului făcându-se mai lent. Aceşti factori care mențin structura gonadei pot să-şi înceteze efectul mai repede, gonadele putând dispărea pe parcursul vieții individului.

După ce s-a format gonada ca organ unisexuat, organismul posedă al II-lea element de sexualizare. Alte elemente de sexualizare survin ulterior după luna a II-a. Deci al II-lea element este formarea gonadei până la 60 zile. Odată stabilit *sexul gonadal*, numai factori distructivi îl va mai putea modifica. El rămâne imuabil, nemodificat.

Etapa a III-a este edificarea *organelor genitale interne*. Această etapă are particularități care o deosebesc de etapele celelalte:
- organismul dezvoltă 2 perechi de ducte din care, se va dezvolta organele genitale interne: ductul Wolfian şi Müllerian. Începând cu luna a II-a embrionul posedând ambele tipuri de ducte este bisexuat. Odată cu apariția gonadei ca organ unisexuat, se începe dezvoltarea unisexuală a ductelor şi pe parcurs de aproximativ 30 zile în consens cu sexul gonadic va avea loc unisexualizarea organelor genitale interne.

Dacă gonada este ovar, ductul Müllerian se dezvoltă, în timp ce ductul Wolfian regresează, astfel se formează în următoarele 30 zile pavilionul trompei, trompa, uterul, şi partea superioară a vaginului. Ductele se joncționează în extremitatea inferioară, uterul apare alipit pe linia mediană, peretele va dispărea,

încât în final apare ca o singură unitate. La fel şi pentru vagin. Pot apare unele malformaţii: 2 utere, sept intrauterin, etc.

Dacă gonada este testicol, atunci are loc dezvoltarea ductului Wolfian şi involuţia celui Müllerian şi se va dezvolta: epididimul, canalul deferent şi veziculele seminale.

Aceste structuri nou formate, vor defini organele genitale interne feminine şi masculine.

Factorii ce determină dezvoltarea ductelor sunt:

Prezenţa corporală a gonozomului, ştiindu-se astăzi că acţionează prin efectul genelor masculinizante sau feminizante aflate pe cromozomul x.

Experimental (Just) s-a arătat că extirparea gonadei embrionare odată formate, indiferent că a fost testicol sau ovar, indiferent că individul respectiv este xx sau xy, ductele interne se vor dezvolta după modelul feminin. Deci, numai testicolul are rol masculinizant în privinţa ductelor interne, fiindcă feminizarea nu depinde de ovar.

Testicolul embrionar, din momentul apariţiei sale începe să secrete şi să elaboreze testosteron. Ductul Wolfian este lipit de testicol, secreţia testosteronică făcându-se direct în ductul Wolfian de unde este pinocitat de celulele wolfiene, testosterona dobândind funcţia y, preluând prerogativele cromozomului y şi obligă cromozomul x să exercite efectele masculinizante.

Testosteronul embriofetal nu pătrunde în circulaţia fetală, efectul său fiind doar local. Deci hormonii pe care îi elaborează gonada masculină preiau prerogativele cromozomilor cărora le-a datorat formarea ei, iar această prelucrare se va dovedi eficientă pe tot restul sexualizării.

A III-a etapă se sfârşeşte în luna a III-a, deci avem până acum sex cromozomial, gonadic şi sexualizarea organelor genitale interne.

A IV-a etapă de sexualizare, constă în sexualizarea organelor genitale externe, prelucrându-se structuri unice comune, atât sexului feminin şi masculin.

Această structură este reprezentată de trei muguri perineali: unul median, doi laterali şi o cavitate comună, sinusul uro-genital, cloaca, în care se deschide tractul digestiv, urinar şi genital. Din una şi aceiaşi structură se poate dezvolta penis, burse scrotale cu testicole sau organe genitale externe feminine.

Perfectarea organelor genitale externe are loc până în luna a V-a. La embrionul castrat, organele genitale externe, indiferent de sexul cromozomial, gonadic, organe genitale interne, sexualizarea se face după tipul feminin. Pentru a se masculiniza organele genitale externe este nevoie de prezenţa testosteronului care va acţiona pe cale generală sanguină. Deci, în lipsa testosteronului, sexualizarea se face pe seama cromozomului x, care deşi este în compania lui y, prin lipsa testosteronului, y nu este activ. În prezenţa testosteronului, tractul genital extern se masculinizează.

Până în luna a V-a se clarifică tot ce este esenţial ca structură pentru sex. Viteza cu care se dezvoltă este inegală. În perioada embriofetală sexualizarea îşi defineşte elementele sexuale morfologice.

Structurile sexualizante ale organismului au praguri diferite de sexualizare. Pentru fiecare etapă cronologică, procesul de sexualizare solicită creşteri ale pragului hormonilor sexualizanți la nivelul necesar structurilor respective. Organele genitale interne au caracter infantil, sunt normal structuralizate, dar sunt slab dezvoltate. Acest caracter infantil îl vor menține până la pubertate.

A V-a etapă, sexualizarea neuro-comportamentală, nu are traducere morfologică, ci depinde de secreția de LH, continuă la bărbați şi secreție bazală cu pick secretor, mediociclică la femei, determinând comportament psihosocial de tip masculin în cadrul sexualizării masculine şi comportament psihosocial de tip feminin în cadrul sexulizării feminine.

Dacă hipotalamusul se masculinizează, se poate masculiniza în prezența hormonilor masculinizanți, dacă se feminizează, aceasta are loc în absența hormonilor masculinizanți. Pentru fiecare element a sexualizării există posibilitatea intersexualității, dar pentru hipotalamus nu există această posibilitate, el este sau masculin sau feminin. Zona ambiguă este feminină şi este prelucrată de hormonii masculinizanți.

Următoarea etapă este *etapa pubertară*. În această etapă nu se mai formează structuri sexuale. Tot ce s-a format ca structură sexuală necesară actului reproducerii, par nişte elemente neesențiale ale sexualizării, nişte ornamente ale sexualizării unele cu caracteristici sexuale feminine , altele sexuale masculine. Ca să apară aceste note caracteristice diferite, ovarul trebuie să fie competent şi să secrete hormoni feminizanți, iar testicolul să secrete hormoni masculinizanți.

Esențial în sexualizarea pubertară, este că în acest moment, structurile care s-au creat în perioada embriofetală, devin eficiente. Individul este capabil să producă gameți capabili de fecundație, iar pentru a se fecunda, gameții trebuie să se întâlnească. Prelucrarea individului depinde de pragurile hormonale şi ale receptorilor hormonali ce diferă de la un individ la altul şi de la rasă la rasă. La pubertate intră în funcțiune gonadele, la masculi se vor manifesta printr-un element principal-eliminarea lichidului spermatic şi la femei apar menstrele.

Pubertatea este un ansamblu de elemente ce se eşalonează pe ani până la perfectare, când va atinge norma completă de sexualizare.

PATOLOGIA GONADELOR

Particularitățile diferențierii sexuale poate îmbrăca 3 aspecte:

1. Procesul de sexualizare să se facă astfel încât consensul sexualizării să nu fie respectat - intersexualitate.
2. Consensul sexualizării este respectat, patologic poate să nu se perfecteze conform normei caracteristice normalului, situându-se fie sub normă - insuficiență, fie deasupra ei - hipersexualizare.
3. Abateri de la sexualizarea normală, consecința tulburărilor cromozomiale şi gonadice.

SINDROMUL OVARELOR VIRILIZANTE.

Definiție. Acest sindrom este caracterizat prin prezența ovarelor care îşi dobândesc calitatea patologică de a induce în organismul respectiv fenomen de virilizare. Orice fenomem de masculinizare e datorat prezenței hormonilor masculinizanți.

Deci, ovarele sunt producătoare şi de hormoni masculinizanți în cantitate suficientă astfel încât tabloul clinic este dominat de un sindrom de virilizare şi unul de defeminizare, ce survin simultan.

Etiopatogenie.

- exces de androgeni, de origine suprarenală, în perioada pubertară din care rezultă estrogeni prin feedback pozitiv, datorită stimulării secreției de LH şi prin feedback negativ datorită inhibării secreției de FSH, determinând o insuficientă maturare foliculară, absența ovulației şi sterilitate.
- absența formării corpului galben determină deficit progesteronic în a doua parte a ciclului menstrual.

Absența ovulației este consecința dereglării mecanismului central reglator, cu FSH şi LH, şi nu este consecința unei anomalii proprii a ovarului.

Polichistoza ovariană a fost observată şi constată experimental în:

- leziuni primitive ovariene,
- leziuni de vascularizație ovariană,
- ovarită,
- experimental pensularea ovarului cu substanțe caustice.

La om chistele ovariene apar în:

- boli ale hipofizei,
- hipo şi hipertiroidismul,
- hipocorticism,
- leziuni ale hipotalamusului,
- stress psihic.

Experimental s-a dovedit că administrarea de LH determină ovare polichistice. În ovarele polichistice s-a găsit absența pickului de LH. Ovarele polichistice lente de la o femeie normală introduse în organismul mascul devin polichistice. Un dereglaj hipotalamo-hipofizar în secreția de gonadotropi generează polichistoza. Orice factor ce duce la dereglarea gonadostatului generează ovare polichistice.

Există o predispoziție locală a ovarului de a dezvolta polichistoza ovariană. Genitorii posedă tulburări ale dezvoltării pilozității, în aceeaşi familie existând mai mulți membri afectați de virilism pilar.

Semiologie clinică.

Sindromul ovarelor virilizante se caracterizează printr-un sindrom de virilizare şi de defeminizare, care coincid şi survin simultan.

1. *Sindromul de virilizare* se manifestă printr-un sindrom de virilizare somatică şi psihică.

a).Sindromul de virilizare somatică: afectează mai multe elemente ale morfologiei feminine şi le face să semene cu morfologia masculină. Apare virilismul pilar, prin apariția pilozității de tip masculin. Acest virilism pilar va interesa zonele de distribuție ale pilozității, intensitatea pilozității şi calitatea firului de păr. Ca zone de distribuție: poate fi circumscrisă la o anumită zonă, virilism zonal, pe zona buzei superioare, pe zona mentonieră, pe linia albă, alteori poate interesa mai multe zone: facial, pe membre sau poate fi generalizat pe toate zonele pe care este distribuită pilozitatea masculină.

Intensitatea pilozității: în general individul poate avea o pilozitate normal dezvoltată ca intensitate, alteori intensă fiind vorba de hipertricoză sau hirsutism. Atât femeile cât şi bărbații au aceeaşi distribuire a foliculilor piloşi, dar la bărbați cantitatea de androgeni fiind mai mare dezvoltă o pilozitate abundentă. Nu apar foliculi piloşi noi, ci se fructifică cei pe care îi avem. Hipertricoza este caracterizată de intensificarea pilozității zonelor acoperite în mod normal de păr. Hirsutismul este caracterizat de prezența pilozității şi pe alte zone, în care în mod normal nu există.

Al treilea element este determinat de modificarea calității firului de păr pe zonele pe care în mod normal este distribuit firul de păr. Astfel, firul de păr este viguros, gros, rezistent la smuls, creț, închis la culoare.

În timp, virilismul pilar poate avea o dinamică diferită, în evoluție: poate rămâne cantonat pe zonele în care a debutat şi să-şi modifice doar intensitatea, dar de obicei are tendința de a se dezvolta în suprafață şi de a se generaliza, mimând modul de dezvoltare a pilozității de la bărbat.

Odată cu dezvoltarea virilismului pilar se modifică şi calitatea tegumentului. La femei cu virilism pilar, pielea devine din netedă, brobonată, asemănătoare pielii bărbatului, şi apare acneea, ce reprezintă alt semn de impregnare cu androgeni.

Dintre structurile genitale care s-a eşafodat ca feminine, ca modificări somatice apar: clitorisul peniform, erectil. Paniculul adipos caracteristic feminin începe să-şi piardă caracterul topografic şi apare caracterul android tipic masculin. Musculatura se hipertrofiază şi dacă disgenezia survine precoce se modifică şi caracterele scheletice: diametrul biacromial domină, torace mai bine dezvoltat, musculatura mai reliefată, inserția pilozității capului modificată.

b). Virilizarea psihică: se schimbă trăsăturile de caracter şi se dobândesc note ale caracterului masculin; devine agresivă, cu dorință de a conduce, întreprinzătoare şi modificări în comportamentul sexual.

2. *Sindromul de defeminizare*: apar tulburări de ciclu menstrual. Încep prin a fi:

- amenoree primară, în cazul majorității cazurilor de ovar polichistic apărut la pubertate.
- alteori menstre tardive, neregulate, ulterior amenoree secundară. Ceea ce caracterizează amenoreea secundară sunt ciclurile care încep să devină neregulate, fie de durată mai scurtă sau mai lungă. Treptat

tendinţa este de a se distanţa , la început cu zile apoi spaniomenoree şi amenoree.

Durata menstrei este variabilă, la început abundentă, apoi redusă până la o zi. De obicei sunt însoţite de dismenoree.

Forme clinice.

Sindrom Stein-Leventhal: amenoree primară, sterilitate primară, tendinţă la îngrăşare, ovare modificate, corticală cu chiste.

Semiologia de laborator.

1. Antropometria-depistează elemente ale conformaţiei somatice ce se abat de la şablonul feminin.
2. Examenul ginecologic- evidenţiază fenomene de defeminizare ce interesează organele genitale externe: hipotrofia labiilor, uter involuat, palparea ovarelor, involuţia glandelor mamare.
3. Echografia ovarelor-evidenţiază nu numai hipertrofia ovariană ci şi chiste ovarian.

Din punct de vedere hormonologic se pot constata:

4. Uneori estrogeni normali sau diminuaţi-se efectuează dozarea estrogenilor către ziua a 14-a a ciclului menstrual.
5. Secreţia de progesteron este scăzută.
6. Gonadotrofine normale, scăzute sau crescute în funcţie de secreţia estrogenilor.
7. Constant se găsesc modificări ale 17 cetosteroizilor urinari. Dozarea lor ca atare poate arăta cifre crescute sau normale pentru femei. Modificări evidente apar dacă se face dozarea fracţionată a 17 cetosteroizilor urinari, arătând creşteri în valoare absolută, sau în valoare relativă, demonstrând astfel originea ovariană gonadică a androgenilor.
8. Dozările testosteronului plasmatic: arată valori apropiate de cele ale bărbaţilor. Dozările de androgeni din vena ovariană comparate cu cele din artera ovariană arată valori crescute ale androgenilor, comparativ cu cele din sângele circulant. Incubaţii din fragmente de ovar polichistic cu precursori marcaţi, arată că aceste ovare sintetizează în cantitate mare androgeni.
9. Proba de inhibiţie a suprarenalei cu dexametazonă arată valorile 17 cetosteroizilor urinari scăzute, iar la dozarea lor fracţionată, fracţia A+E crescută, celelalte fracţiuni fiind scăzute, fapt curios pentru că s-a considerat că dexametazona e specifică pentru CSR, dar totodată inhibă şi ovarele.
10. Proba de stimulare a ovarului cu Pregnyl-prin care se stabileşte coeficientul între descărcarea corticosuprarenală şi ovariană de androgeni. În virilismul cu ovarită polichistică androgenii sunt crescuţi şi sunt de origine ovariană. Organismul se virilizează datorită unui hiperandrogenism absolut.
11. Laparatomia exploratorie relevă ovare polichistice de diferite mărimi: mari, normale, mici. Consistenţa poate fi variată: moi, gelatinoase, dar şi cu aspect fibros, dure, capsula ovariană poate fi congestionată cu angiectazii sau palidă, sidefie, fibroasă. Suprafaţa ovarului poate fi boselată de numeroase chiste mari sau mici.

12. Examen histopatologic. Pe secțiune ovarul are toată corticala burată cu chiste de diferite dimensiuni care în unele cazuri stau în corticală cu țesut stromal diminuat, alteori se insineiază în masa stromală a ovarului cu travee. Microscopic în jurul chistelor ce formează tecile perifoliculare apar proliferate, modificate cantitativ şi calitativ. Teaca granuloasă apare hiperplaziată. Celulele începând cu cele stromale tind să aibă un aspect asemănător, celule mari, spumoase; structura citologică tinde să se uniformizeze. Leziunile ovaritei polichistice are un dinamism propriu, în care agravarea leziunilor e un fenomen de autoambalare. Ovarul odată dereglat funcțional va accentua dereglarea factorilor de conducere.

Diagnostic diferențial.

- alte cauze de sterilitate.
- hirsutism familial, etnic sau mediteranian-androgenii sunt normali.
- hirsutism evolutiv-semn de tumoră ovariană malignă secretantă de androgeni sau tumoră de corticosuprarenală.

Tratament.

Tratamentul este individualizat.

Tratamentul etiopatogenic. Are drept scop:

- înlăturarea factorilor etiopatogenici,
- să restabilească funcția normală.

La nivelul ovarului sunt leziuni ireversibile, există dereglaj funcțional în sistemul de funcționalitate al ovarului. Astfel, se încearcă blocarea secreției de FSH şi LH prin administrarea de estrogeni şi progesteron necesari, tratament de substituție ovariană ce determină blocarea hipotalamusului şi hipofizei, inducând menstruația.

Se blochează excreția şi nu secreția hipofizară. La întreruperea tratamentului se descarcă cantități mari de gonadotropi. Dar această descărcare produce formarea de noi chiste.

Tratamentul hirsutismului constă în administrarea de:

- Ciproteron acetat: **Androcur**®, **Diane 35**®, care conțin antiandrogeni,
- contraceptive estro-progestative , care pun în repaus ovarul,
- substanțe cu activitate antiandrogenă: **Spironolactona**®**, Cimetidina**®**.**
- tratament cosmetic: electrocoagularea foliculului pilos şi epilare chimică.

Corecția hiperplaziei endometriale (endometrul se hipertrofiază sub acțiunea estrogenilor, risc crescut de transformare carcinomatoasă a endometrului hiperstimulat cronic) cu: **Medroxiprogesteron**®, **Linestrenol**®**,** progestative administratate 10 mg/zi timp de 7-10 zile între zilele 16-25 sau 19-25 şi **Progesteron**® o fiolă de 10-25 mg în zilele 18-21-24.

Dacă femeia doreşte o sarcină se încearcă inducerea ovulației cu **Clomifen**® : 50-100 mg/zi în ziua 5- 9 a ciclului menstrual.(clomifen-antiestrogenic la nivel hiptalamic, se poate adăuga la jumătatea ciclului menstrual pentru inducerea ovulației HCG).

Tratamentul chirurgical. Se aplică în mod special la femei căsătorite tinere fără copii şi care doresc sarcină. Constă în:
- rezecție cuneiformă a ovarului cu rezultate bune pentru o scurtă perioadă de timp sau
- rezecție parțială a corticalei (decorticarea parțială).

DISGENEZIILE GONADALE FEMININE

SINDROMUL TURNER FEMININ

Definiție. Sindromul Turner se poate defini ca un sindrom plurimalformativ cu insuficiență ovariană severă.
Forme clinice.
- forma clasică – sindrom Turner complet,
- forme paraturneriene – sindrom Turner incomplet.

Semiologie clinică. Cuprinde 4 elemente fundamentale:
1. Hipotrofie staturală.
2. Malformații somatice.
3. Insuficiență ovariană.
4. Cariotip 45 xo sau mozaicisme pe linia 45 xo

1.*Hipotrofia staturală* este marcată sub 140 cm, e dizarmonică, aspect îndesat, datorită gâtului scurt, torace lat şi trunchiul alungit comparativ cu membrele inferioare scurte.
2.*Malformații somatice*:
Tegumente: numeroşi nevi pigmentari pe față sau corp.
Extremitatea cefalică:
- frunte îngustă
- inserția joasă a părului pe frunte şi ceafă
- urechile sunt jos inserate, uneori cu lobul urechii sudat
- ochii sunt oblici, cu sau fără epicantus
- mandibula e mică
- nas înfundat la rădăcină
- anomalii buco-dentare:
  - comisurile bucale trase în jos,
  - bolta palatină ogivală,
  - malocluzie dentară,
  - dinți absenți sau supranumerari, încălecați.

Gâtul: este scurt şi gros şi prezintă pterigium coli, un fald musculo-ligamentar întins pe fețele latero-posterioare ale gâtului, dând aspect de „ gât de sfinx”.
Toracele: e larg, malformat, de tip „în carenă” sau „în scut”, mameloanele sunt îndepărtate.
Membrele: prezintă cubitus valgus, bradimetacarpie sau/şi bradimetatarsie la degetele IV şi V, uneori sindactilie. La nivelul genunchiului avem o hipertrofie a condilului intern femural cu deprimarea platoului tibial.

Malformaţii viscerale:

a. aparat cardio-vascular: coarctaţie de aortă, defecte valvulare, HTA;
b. aparat digestiv: megacolon, teleangectazii, boli inflamatorii intestinale;
c. aparat renal: rinichi în potcoavă, aplazie unilaterală renală, ureter dublu.

Tulburări senzoriale: hipoacuzie,
retinită pigmentară cu cataractă.

Malformaţii scheletice evidenţiate radiologic:

- persistenţa cartilajelor de creştere după vârsta de închidere,
- semnul Archibald-bradimetacarpia şi bradimetatarsia IV şi V,
- sinostoza radio-cubitală,
- condrodistrofia platoului tibial şi condilului femural,
- distrofii vertebrale: cifoscolioză, blocuri vertebrale,
- osteoporoză generalizată sau localizată la vertebre, bazin.

3. *Insuficienţa ovariană*: este severă.

- sexualizarea pubertară este absentă, însoţită de pilozitate axilo-pubiană slab reprezentată sau absentă.

- amastie,
- amenoree primară,
- organe genitale de tip feminin dar infantile.

Semiologie de laborator.

1. testul Barr negativ.
2. cariotip: 45 xo, sau mozaicisme: 45 xo/46xx; 45 xo/46xx/47xxx.
3. progesteron, estrogeni scăzuţi sau absenţi.
4. gonadotropi crescuţi.
5. examen citovaginal cu aspect atrofic pentru evidenţierea disfuncţiei sexuale.
6. examen ginecologic
7. echografia de ovare evidenţiază ovare hipoplazice
8. laparatomia exploratorie: absenţa gonade, locul lor fiind luată de bandelete alb sidefii, streak gonade.
9. examen histo-patologic: stromă ovariană cu citoarhitectonică modificată lipsită de foliculi.
10. examinări radiologice pentru evidenţierea malformaţiilor scheletice şi a celor de organe.

Tratament.

Constă în administrarea de estro-progestative în vederea refacerii gonadostatului. Se vor administra estrogeni 21 zile din ciclul menstrual şi progesteron 7 zile pentru a obţine menstre farmacologice.

Se practică şi tratament chirurgical estetic de înlăturare a gâtului palmat.

DISGENEZII GONADALE MASCULINE

SINDROMUL TURNER MASCULIN

Definiție. Este un sindrom de insuficiență orhitică primară prin disgenezie testiculară la care se adaugă numeroase malformații somatice.
Semiologie clinică.
- Hipotrofie staturală în medie 155 cm.
- Aspect dizarmonic cu torace lat şi membre inferioare scurte.
- Malformații morfologice:
    - pterigium coli,
    - bolta palatină ogivală,
    - deformații toracice,
    - malformații cardiace,
    - inserția joasă a părului pe ceafă,
    - urechi jos implantate,
    - epicantus,
    - microglosie,
    - micrognație cu retrognație,
    - bradimetacarpie/bradimetatarsie.
- Dezvoltarea psiho intelectuală rămâne subnormală.
- Organele genitale externe de tip masculin frecvent normal conformate, uneori apare criptorhidia.
- Sexualizarea pubertară nu are loc sau înregistrează un deficit marcat.

Semiologie de laborator.
1. dozare testosteron: scăzut.
2. dozare gonadotropi: crescuți.
3. cariotip: aparent normal 46xy, sau variante de 45xo/46xy.
4. examenul histopatologic: al gonadei evidențiază tubi seminiferi hialinizați, țesut interstițial sărac, celularitate tubulară compromisă.

Tratament.

Sindromul Turner masculin beneficiază de tratament substitutiv cu testosteron şi/sau hormon de creştere.

De asemenea se practică şi tratament chirurgical de reducere a criptorhidiei şi tratament chirurgical estetic.

SINDROMUL KLINEFELTER

Definiție. Este o disgenezie orhitică ce devine manifestă clinic la pubertate; vârsta pubertății este atinsă şi depăşită, fără ca fenomenele de sexualizare pubertară să apară. Chiar dacă apar manifestările de masculinizare, ele sunt tardive şi incomplete.

Este cea mai frecventă disgenezie a bărbaților.

Etiologie. Cauza cea mai frecventă este nondisjuncţia cromozomială a perechii de cromozomi x.

Semiologie clinică.

Morfotipul sexual: este una din formele caracteristice insuficienței orhitice:

- eunucoid
- macroschel,
- hipoandric,
- ginoid.

Panicul adipos: relativ bine dezvoltat cu dispoziție ginoidă.

Tegumente: palide, subțiri delicate, glabre la nivelul faciesului.

Pilozitatea: capului este păstrată, pilozitatea pubiană are o inserție de tip ginoid.

Musculatura: slab dezvoltată.

Organele genitale:

- testiculele sunt prezente în bursa scrotală, sunt mici sub 2 cm, au consistență fermă, insensibile le presiune, au leziuni histologice caracteristice;
- epididimul relativ normal dezvoltat;
- penisul este infantil, sau normal;
- ginecomastia apare la pubertate sau după, este bilaterală, simetrică, cu volum variabil.

Dezvoltarea psiho-intelectuală: deficitară, apare debilitate mintală în 50% din cazuri, deficitul psihic creşte semnificativ la cei cu mai mulți gonozomi x, poate antrena acte antisociale, şcolarizarea este dificilă, sunt mitomani, lăudăroşi.

Activitatea sexuală: deşi absentă sau mult diminuată, nu este recunoscută, din contra „performanțele sexuale" sunt exagerate verbal.

Semiologie de laborator.

1. cariotipul: clasic 47 xxy, sau mozaicisme 45xo/47xxy, 46xy/47xxy, etc.
2. testul Barr: evidențiază cromatina sexuală din nucleul celuleor şi prezența unui x în plus.
3. dozare testosteron plasmatic: scăzut.
4. dozare gonadotropi: crescuți.
5. examen histopatologic: tubi seminiferi hialinizați, țesut interstițial sărac cu celule Leydig puține, celularitate tubulară compromisă.
6. spermograma: azoospermie.

Tratament.

Corectarea insuficienței testosteronice prin administrarea de testosteron după pubertate.

Corectarea ginecomastiei prin tratament chirurgical, dacă nu involuează în cursul primelor administrări de testosteron.



Acromegalie - prognatism mandibular.



Acromegalie – dublă gibozitate antero-posterioară.



Acromegalie – extremitate cefalică.



Acromegalie – aspectul mâinilor.



Acromegalia – aspect general.



Pubertate precoce adevărată
(diagnosticat la 4 ani şi 6 luni)



Mixedem congenital.



Mixedem congenital – aspectul feței.



Sindrom Cushing.



Sindrom Cushing.



Boala Basedow.



Tiroidită cronică polinodulară.



Tiroidită cronică polinodulară.



Hipotiroidism congenital.

BIBLIOGRAFIE

1. Archer, R. Neurohypophysial peptide systems: processing machinery, hydroosmotic regulation, adaptation and evolution. Regul. Pept., 1993.
2. Ashmed SR, Aiello DP, Page R,. Necrotizing infundibulo-hypophysitis: a unique syndrome of diabetes insipidus and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 1993.
3. Asp.A.A.,Pheochromocytoma, in endocrine secrets, Ed. M.T. McDermott, Hanley&Belfus, Inc., Philadelphia,1995.
4. Baylis PH, Robertson GL. Vasopressin function in familial cranial diabetes insipidus. Postgrad Med J 1981.
5. Baylis PH. The Oxford textbook of medicine third edition, 1996.
6. Benga GH. Water channel in membranes Cell Biol Int. 1994.
7. Birnbaumer, M., Seibold, A., Gilbert, S., and Rosenthal, W. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. Nature, 1992.
8. Bononi PL, Robinson AG. Central diabetes insipidus: management in the postoperative period. Endocrinologist 1996.
9. Breslow, E. Structure and folding properties of neurophysin and its peptide complexes: biological implications. Regul. Pept., 1993.
10. Brownstein MJ, Russell JT, Gainer H. Synthesis, transport and release of posterior pituitary hormones. Science 1980.
11. Coculescu M. – Neuroendocrinologie clinică, Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1986.
12. Coculesu M.- Endocrinologie cllinică,ediţia a III-a, Ed. Medicală Bucureşti, 1998,.
13. Cuparencu B. Textbook of fundamental and clinical pharmacology, Ed.Grouporom, Oradea, 2004.
14. Cuparencu B., Timar M.- The pharmacological receptors, Ed. Gloria Cluj Napoca, 1997.

15. Delange F., Iodine deficiency in Europe. Thyroid International nr.3, 1994
16. Dumitrache C.,Barbu Ionescu. Endocrinologie clinică. Ediția a II-a, Ed. Medicală Națională 2002.
17. Exarcu I.T. Fiziologia şi fiziopatologia sistemului endocrin. Ed. Med. 1989.
18. Genka S, Soeda H, Takahashi M,. Acromegaly, diabetes insipidus, and visual loss caused by metastatic growth hormone-releasing hormone-producing malignant pancreatic endocrine tumor in the pituitary gland. J Neurosurg 1995.
19. Goodman and Gilman's- The Pharmacological basis of therapeutics, 10th Edition, 2001.
20. Greenspan F.S., Baxter J.D., Basic and clinical endocrinology 4th Edition,Prentice-Hall International Inc., 1994.
21. Groot de L.J.- Endocrinology, Grune and Stratton Inc., New York, 3 rd Edition, 1995
22. Harrison –Principiile Medicinii Interne, vol.2 , Ed. Teora 1998.
23. Ifrim M., Atlas de anatomie umană, vol. II. Ed. Ştiințifică şi Enciclopedică, Bucureşti., 1984
24. Ionescu B., Dumitrache C., Diagnosticul bolilor endocrine, Ed. Med., Bucureşti, 1987.
25. Ionescu B., Dumitrache C., Semiologia bolilor endocrine, Ed. Med., Bucureşti, 1983.
26. Ionescu B., Dumitrache C., Sexualizarea normală şi patologică, Ed. Med., Bucureşti, 1987.
27. Ionescu B., Dumitrache C., Tratamentul bolilor endocrine, Ed. Med., Bucureşti,1990.
28. Jialal E, Desai RK, Rajput MC. An assessment of posterior pituitary function in patients with Sheehan's syndrome. Clin Endocrinol 1987.

29. Kamm O, Aldrich TB, Grote IW,. The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. J Am Chem Soc 1928.
30. Kaye T.B., Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests, Annals of Internal Medicine, 112, 1990.
31. Koshiuyama H, Ohgaki K, Hida S,. Metastatic renal cell carcinoma to the pituitary gland presenting with hypopituitarism. J Endocrinol Invest 1992.
32. Lungu Gr., Zosin I., Miloş A., Curs de endocrinologie clinică, Litografia I.M.F. Timişoara 1987.
33. Milcu Ş.- Tratat de endocrinology clinică, Ed. Academiei Române, Bucureşti 1992.
34. Safta, L., Cuparencu, B. Vasopresina şi memoria. Rev. Clujul medical, 1986, vol.LIX- nr.4.
35. Sawyer WH. Evolution of neurohypophyseal hormones and their receptors. Fed Proc 1977.
36. Totoianu I. Gh., Manual de endocrinology clinică, Casa de Editură "Mureş", Tg. Mureş, 1996.
37. Trainer P.J., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis and treatment of Cushing's syndrome, Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995.
38. Williams W.F. – Textbook of endocrinology, Ed. J.D. Wilson, D.W.Foster, W.B.Saunders Comp., Philadelphia 1992.
39. Zbranca, E., Mogoş, V. Endocrinologie Clinică., Ed.Cutia Pandorei, Vaslui, 1997, pp:42-44.
40. Zosin I., Botterman P., Compendiu de endocrinology clinică, Ed. Excelsion, Timişoara, 1996.